

Università degli Studi di Napoli “Federico II”



Dottorato di ricerca in
“Ingegneria dei Materiali e delle Strutture”

XXII Ciclo

**“Sintesi Sol-Gel e Caratterizzazione di Materiali Ibridi e
Nanocompositi”**

Coordinatore

Ch.mo Prof. *Domenico Acierno*

Tutor

Ch.mo Prof. *Francesco Branda*

Dottoranda

Dott.ssa *Fabiana Tescione*

Triennio Accademico 2006/2009

Introduzione

Il progresso scientifico e tecnologico è drasticamente condizionato dalla disponibilità di nuovi materiali. Il loro impiego è centrale per ogni tecnologia. Si può affermare che la soluzione di un problema tecnologico si riduce spesso alla scelta del materiale adeguato per una determinata applicazione.

La natura offre un'ampia gamma di materiali intelligenti, con ottime proprietà e prestazioni. Tali materiali sono ibridi organico-inorganico (O/I), ossia costituiti da fasi organiche ed inorganiche intercalate su scala molecolare o nanometrica. La loro struttura rispetta un complesso ordine gerarchico dal livello nanometrico fino a quello millimetrico. La comprensione dei fattori e dei processi alla base della loro genesi, pertanto, è cruciale per poter sintetizzare in laboratorio materiali con proprietà e funzioni simili a quelli di origine naturale (approccio bioispirato).

Il processo sol-gel è ampiamente utilizzato per la sintesi di materiali O/I. Esso consente di ottenere una fase inorganica, amorfa o cristallina, partendo da precursori molecolari, molto spesso alcossidi, operando a basse temperature. Questo processo di sintesi è pertanto assimilabile ad una polimerizzazione organica. Le blande condizioni di sintesi (pH e temperature relativamente basse) consentono di introdurre nella miscela reagente, componenti organiche (monomeri, polimeri e biomolecole) senza causarne decomposizione o denaturazione.

Nel presente lavoro di tesi sono stati sintetizzati e caratterizzati materiali O/I per applicazioni in campo biomedico ed industriale.

✓ Ibridi e nanocompositi per applicazioni in campo biomedico

Il poli 2-idrossietilmetacrilato (pHEMA) è un materiale di grande interesse in campo medico in quanto, per le sue peculiari proprietà di idrogel, è capace di assorbire ingenti quantitativi di acqua, subendo sensibili variazioni di volume (swelling), consentendo un fissaggio biologico e morfologico nel tessuto ospite.

Allo scopo di permettere a questo idrogel la possibilità di stabilire anche un legame chimico con il tessuto ospite (bioattività), necessario per creare un'interfaccia stabile e duratura nel tempo, sono stati sintetizzati compositi ed ibridi nano strutturati in cui la fase inorganica è costituita da silice.

La possibilità di tracciare in vivo la distribuzione di cellule tumorali o del sistema immunitario con metodi non invasivi è oggi di grande interesse nel campo della diagnostica medica e nel trattamento di molte patologie. Ciò può essere realizzato attraverso l'internalizzazione di nanoparticelle che non determinano una risposta indesiderata del sistema immunitario (bioincompatibilità).

Sono state quindi sintetizzate nanoparticelle funzionalizzate con un cromoforo, opportunamente rivestite in modo da renderle biocompatibili.

La scelta è ricaduta sulla silice per la composizione delle nanoparticelle, in quanto matrice ideale per l'incapsulamento di materiali otticamente attivi e sul Polietilenglicole (PEG) come rivestimento, in quanto è ben dimostrato che esso riduce l'adsorbimento delle proteine, l'adesione cellulare e la velocità di espulsione dal sistema biologico, evitando inoltre il rischio di trombosi sanguigna, danneggiamento dei tessuti o altri effetti citotossici.

✓ Ibridi e nanocompositi per applicazioni in campo industriale

Nonostante le crescenti pressioni ecologiche ed ambientalistiche degli ultimi anni, all'impiego dei materiali polimerici termoplastici, si sono aggiunte le resine termoindurenti, che sono solo in parte riciclabili. Nei settori di largo consumo, come quelli automobilistico, ferroviario e delle costruzioni civili, le resine termoindurenti, grazie alle loro proprietà di infusibilità e di insolubilità, rappresentano materiali insostituibili in una grande varietà di impieghi quali:

1. Matrici di materiali compositi strutturali e semi-strutturali leggeri (includenti frazioni volumetriche di fibre di rinforzo ad alto modulo elastico);
2. Materiali di incapsulamento/inclusione di componenti elettrici/elettronici (in particolare per dispositivi di potenza);

3. Materiali elettroisolanti e dielettrici per dispositivi elettromeccanici di potenza ed elettrici a medie ed alte tensioni;
4. Matrici di materiali compositi per circuiti stampati;
5. Materiali per rivestimenti protettivi (anticorrosione) di superfici metalliche.

Tra le resine termoindurenti particolare interesse è rivolto a quelle epossidiche, esse sono molto utilizzate nel campo dei rivestimenti, in quanto presentano ottime proprietà di flessibilità, adesione e resistenza chimica.

Allo scopo di migliorare le proprietà termiche e meccaniche di una matrice epossidica, sono stati sintetizzati e caratterizzati materiali nanocompositi contenenti una fase silicatica.

Capitolo 1

Nanocompositi

1.1 Introduzione

Il recente entusiasmo per le nanotecnologie, ha contribuito ad un rapido e promettente sviluppo di materiali compositi a matrice polimerica in cui la fase dispersa è caratterizzata da almeno una dimensione nanometrica [1,2]. È possibile distinguere tre differenti tipologie di nanocompositi in funzione di quante delle dimensioni tipiche della fase dispersa sono su scala nanometrica: se tutte e tre le dimensioni sono dell'ordine di grandezza dei nanometri, si parla di nanoparticelle isodimensionali, come nel caso delle particelle sferiche di silice ottenibili attraverso il processo sol-gel; se due dimensioni sono nanometriche e la terza più grande, originando tipiche strutture allungate, si ha a che fare con nanotubi o filamenti, come nel caso dei nanotubi di carbonio o dei filamenti di cellulosa; quando una sola dimensione risulta nanometrica si parla di fogli o lamelle di pochi nanometri di spessore, con le altre due dimensioni dell'ordine del decimo di micron e più.

La natura chimica dei componenti inorganici, intercalabili in una matrice polimerica, è molteplice. Il più usato è il carbonato di calcio, ma si possono usare altri sali, metalli o strutture di atomi legati covalentemente (es. il nero fumo o la silice). La possibilità di usare materiali compositi, non solo riduce i costi di produzione del materiale, ma migliora le proprietà meccaniche del polimero, in termini di modulo elastico, durezza, resistenza all'abrasione, permettendo inoltre di aumentarne la stabilità dimensionale, la resistenza al calore, la resistenza alla fiamma, e di modificarne le proprietà ottiche come colore e lucentezza. Al diminuire della dimensione delle particelle in modo piuttosto uniforme nelle tre dimensioni, le caratteristiche ottiche, elettriche e così via, possono cambiare e addirittura migliorare (vedi tabella 1.1).

Tab.1.1 Esempi di particelle inorganiche che introducono proprietà selettive alla matrice organica

Settore	Proprietà	Esempio
Ottiche	Colore	Au, Ag
	Dicroismo	Au, Ag (array parallelo)
	Assorbimento UV-Visibile	Nero fumo
	Iridescenza	SiO ₂ (reticolo ordinato)
	Indice di rifrazione alto	Si, PbS
	Indice di rifrazione basso	Au
Conduttività elettrica	Aumento della conduttività elettrica	Nero fumo
	Fotoconduttività	Pbs, TiO ₂ , CdS, HgSs
	Conduttività elettrica	Cu
Varie	Superparamagnetismo	Co, γ -Fe ₂ O ₃
	Attività catalitica	CdS, Pb, Pt, Rh, Ir
	Rinforzo di elastomeri	Nero fumo, SiO ₂ , Al (OH) ₃ ,
	Ritardo della decomposizione del polimero	Au

1.2 Ruolo della distribuzione e dimensione delle particelle

Solitamente la distribuzione di dimensioni dei domini della fase dispersa non è uniforme, eccetto il caso di piccoli clusters sintetizzati attraverso reazioni chimiche controllate [3,4]. L'espressione "fase dispersa con una stretta distribuzione di dimensione" risulta più corretta. Solitamente la fase dispersa è costituita da particelle il cui diametro è calcolato come valor medio del diametro delle particelle (d_{na}):

$$d_{na} = \frac{\sum_i n_i \cdot d_i}{\sum_i n_i} \quad (1.1)$$

In cui n_i è il numero di particelle di diametro d_i . Alcune proprietà fisiche dipendono dalla frazione volumetrica delle particelle; viene così definito il diametro medio ponderato in volume d_{va} :

$$d_{va} = \sqrt[3]{\frac{\sum_i n_i \cdot d_i^3}{\sum_i n_i}} \quad (1.2)$$

Per ragioni geometriche, in caso di particelle sferiche monodisperse la frazione volumetrica non può superare il valore di 0.74, valore che può aumentare in caso di particelle polidisperse. Per particelle sferiche polidisperse, la frazione volumetrica massima arriva a valori maggiori perché le particelle più piccole si inseriscono negli spazi che si formano tra particelle più grandi vicine.

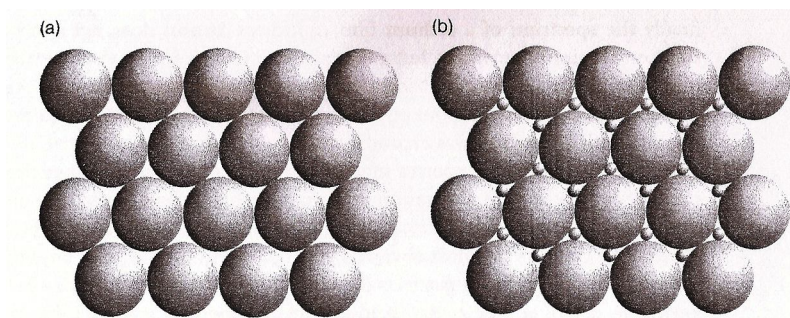


Fig.1.1 Rappresentazione schematica bidimensionale della densità di impacchettamento delle sfere: a) sfere monodisperse; b) sfere polidisperse con due diametri diversi.

Le proprietà di un nanocomposito differiscono da quelle di un composito di analoga composizione in quanto le proprietà fisiche dipendono fortemente dalle dimensioni delle particelle [5].

Ad esempio, confrontando gli spettri UV-Visibile di particelle di un semiconduttore con quello del bulk corrispondente si osserva una variazione del massimo di assorbimento (Fig.1.2), che è funzione del diametro delle particelle.

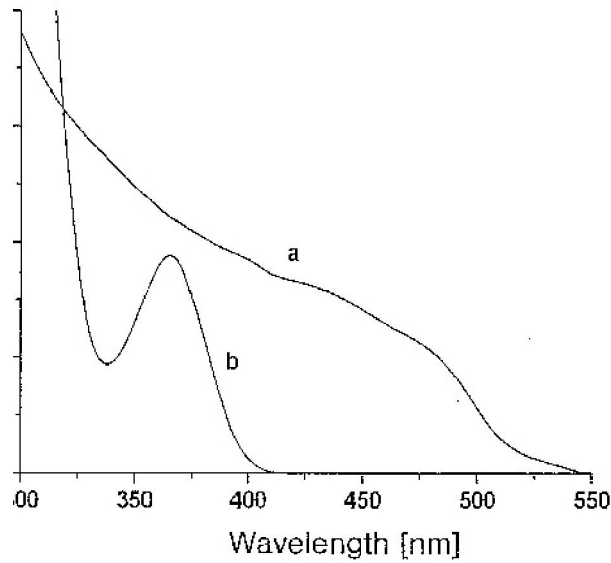


Fig.1.2 Spettri UV/Visibili di un semiconduttore (CdS): a) bulk; b) particelle di diametro pari a circa 4nm.

Lo spettro UV-Visibile, come le proprietà ottiche e la struttura della banda di conduzione dipendono dalla dimensione delle particelle. Di solito le proprietà ottiche di un materiale iniziano a variare al di sotto di un certo valore soglia specifico per ogni sostanza.

Il colore o la lunghezza d'onda di assorbimento massimo delle nanoparticelle possono variare non solo in funzione della dimensione ma anche in funzione della distanza che intercorre tra le particelle cariche. Questo è di particolare interesse per polimeri in cui sono incorporate particelle lineari orientate in modo uniassiale. Gli effetti ottici dovuti all'interazione con la radiazione elettromagnetica sono più pronunciati per particelle orientate parallelamente alla radiazione. Di conseguenza la lunghezza d'onda in cui ricade il massimo di assorbimento è maggiore per l'orientazione parallela rispetto quella perpendicolare e dunque si ottengono diversi colori, questo fenomeno è noto come dicroismo.

Anche l'opacità di un nanocomposito dipende dalle dimensioni delle particelle; la perdita dell'intensità luminosa può essere stimata dalla seguente equazione:

$$\frac{I}{I_0} = \exp \left[- \frac{32 \cdot \Phi_p \cdot x \cdot \pi^4 \cdot r^3 \cdot n_m^4}{\lambda^4} \cdot \left| \frac{\left(\frac{n_p}{n_m} \right)^2 - 1}{\left(\frac{n_p}{n_m} \right)^2 + 2} \right|^2 \right] \quad (1.3)$$

In cui I è l'intensità della luce trasmessa, I_0 è l'intensità della luce incidente, Φ_p è la frazione volumetrica delle particelle, x è lo spessore del nanocomposito, r è il raggio delle particelle sferiche, n_m è l'indice di rifrazione della matrice polimerica, n_p è l'indice di rifrazione delle particelle e λ è la lunghezza d'onda della luce incidente. Da questa relazione si nota il ruolo svolto dalle dimensioni delle particelle: più le particelle sono piccole (r piccolo) e più il composito è trasparente (a parità di altri fattori).

Spesso il nanocomposito si presenta traslucido e ciò accade se le particelle si agglomerano. La perdita dell'intensità di luce per scattering è dovuta a particelle sferiche disperse in modo casuale nella matrice.

La dimensione delle particelle è importante non solo per le proprietà ottiche ed elettroniche, ma anche per processi che richiedono una maggior area superficiale, come l'attività catalitica. L'area all'interfaccia può essere estremamente alta. Assumendo che il nanocomposito contenga particelle individualmente disperse con una sottile interfaccia di separazione (l'area superficiale esposta all'ambiente non è considerata perché troppo piccola rispetto a quella dentro il nanocomposito), l'area superficiale delle particelle per unità di volume S_v (m^{-1}) sarà:

$$S_v = \frac{A_i}{V_0} = \sum_k \frac{n_k \cdot A_k}{V_0} \quad (1.4)$$

dove V_0 è il volume del nanocomposito, A_i l'area all'interfaccia totale, A_k l'area interfacciale della singola particella, n_k il numero di particelle di dimensione k .

Il numero di particelle:

$$n_k = \frac{\varphi_k \cdot V_0}{V_k} \quad (1.5)$$

con φ_k il volume delle particelle di dimensione k e V_k il volume di una singola particella di dimensione k , per cui S_v diventa per particelle sferiche o cubiche:

$$S_v = 6 \cdot \sum_k \frac{\varphi_k}{d_k} \quad (1.6)$$

dove d_k è la lunghezza del lato del cubo o il diametro delle sfere. Per una dato volume la frazione di particelle, S_v , incrementa al diminuire della dimensione delle particelle. Assumendo per semplicità che le particelle siano monodisperse, con un d_k di 10nm ed un φ_k pari a 0,001-0,5, il valore di S_v sarà compreso tra i $6 \cdot 10^5$ - $3 \cdot 10^8 \text{ m}^{-1}$. Aree interfacciali di queste dimensioni rappresentano un notevole vantaggio per applicazioni catalitiche in quanto aumentando l'area di contatto con le molecole che devono essere convertite nella reazione di catalisi, aumento l'efficienza delle particelle inorganiche catalitiche. Si consideri inoltre, che l'attività catalitica stessa può dipendere dalla dimensione delle particelle.

Non si deve infine tralasciare un discorso di natura energetica. Nelle regioni superficiali del nanocomposito è presente un gradiente di energia perpendicolare alla superficie stessa, in quanto è richiesta energia per trasportare materia dal volume interno alle regioni di superficie, più semplicemente è richiesta energia per generare area superficiale. Pertanto le superfici si trovano fondamentalmente in uno stato energeticamente sfavorevole in quanto possiedono un'energia libera di superficie, definita come il lavoro necessario alla formazione di un'unità di area superficiale.

L'energia libera di superficie in un nanocomposito può essere ridotta tramite le interazioni tra polimero e particelle, perciò l'energia libera della superficie di interfaccia è massima in assenza di tali interazioni. La somma della energia libera di interfaccia del polimero e della fase dispersa, per unità di volume del nanocomposito, $E_{v,max}$, è data da:

$$E_{v,max} = S_v \cdot (\gamma_f + \gamma_p) \quad (1.7)$$

Con γ_f energia libera di superficie della fase dispersa e γ_p energia libera di superficie del polimero nel vuoto. L'energia libera di superficie è dominata dalla fase dispersa, in quanto γ_f tipicamente è più grande di γ_p di almeno un ordine di grandezza.

Per avere uno stato termodinamico più favorevole l'energia libera di interfaccia deve essere resa più bassa possibile:

- con il contatto delle particelle inorganiche tra loro, ma si evita poiché in questo modo si ottengono agglomerati di particelle che riducono l'area di interfaccia;
- con le interazioni tra le particelle e la matrice polimerica o uno strato molto sottile di materiale organico che circonda la fase dispersa, che si ottiene incapsulando quest'ultima con un guscio sottile di natura organica.

1.3 Preparazione di nanocompositi polimerici

Per preparare nanocompositi, la fase dispersa e la matrice polimerica possono essere sia sintetizzati *in situ* che mescolati dopo esser stati sintetizzati.

Nel caso in cui il monomero è polimerizzato *in situ* è necessaria la messa a punto di nuove strategie di sintesi, caratterizzate da una complessità e da un contenuto di innovazione non trascurabili, che non hanno ancora trovato significativo sviluppo se non in pochi e specifici casi.

Nel secondo caso la fase inorganica finale, o un suo precursore, sono mescolati al polimero fuso o solido, oppure ad una soluzione che lo contiene. I processi di ottenimento della fase inorganica finale, a partire dal precursore, si basano su reazioni semplici. Ad esempio, si possono ottenere nanoparticelle attraverso la solubilizzazione del precursore e successiva precipitazione delle nanoparticelle, è il caso di Cu_2S che deriva da $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{CF}_3\text{SO}_3$ e Li_2S in n-metilpirrolidone; oppure dall'idrolisi del precursore, è il caso delle nanoparticelle di silice SiO_2 , ottenute da tetraetossisilani.

La possibilità di ottenere una fase inorganiche con una superficie funzionalizzata, permette il legame con la matrice polimerica, creando un'interfaccia stabile polimero-fase dispersa.

1.3.1 Realizzazione dei nanocompositi

Di seguito sono riportati alcuni processi attraverso cui è possibile ottenere nanocompositi:

- *Mescola delle due fasi disperse in soluzione*

In tale metodo il mescolamento avviene disperdendo la fase inorganica in una soluzione che contiene il polimero, e se quest'ultimo è presente nell'ambiente di reazione in cui sono sintetizzate le particelle, ne influenza la dimensione finale, la forma, e la distribuzione nella matrice. Inoltre, il polimero può destabilizzare o stabilizzare le particelle disperse nel mezzo liquido. Nel primo caso si ha coprecipitazione del polimero e delle particelle e il nanocomposito può essere raccolto per filtrazione o per decantazione, nel secondo caso si induce la coprecipitazione aggiungendo un liquido nel quale il polimero è insolubile [6].

- *Miscela di particelle con monomeri organici seguita da polimerizzazione*

La fase inorganica precedentemente sintetizzata, può essere dispersa in una soluzione contenente il monomero o anche nel solo monomero se è liquido. Se tale fase è opportunamente funzionalizzata, il polimero generato *in situ* può legarsi alla loro superficie. La funzionalizzazione con un gruppo organico non solo permette una reattività chimica, ma riduce il fenomeno dell'aggregazione delle particelle. Inoltre, se il gruppo funzionale è un iniziatore della polimerizzazione organica, in presenza del monomero si ha contemporaneamente la formazione di un legame con le particelle e la crescita del polimero sulla loro superficie è [7].

- *Formazione di nanocompositi impiegando polimeri fusi*

Nel caso più semplice i nanocompositi sono preparati mescolando la fase inorganica nel polimero fuso. I polimeri fusi sono usati per la produzione di nanoparticelle metalliche per decomposizione termica di precursori inorganici. Questi quando entrano in contatto col polimero fuso a 200-260°C, liberano gli elementi di cui sono costituiti con contemporaneamente evaporazione del solvente e liberazione dei coprodotti volatili di reazione (H_2 , CO_2). I precursori della fase

inorganica dispersa in una matrice polimerica solida possono essere trasformati in nanoparticelle non solo per decomposizione termica ma anche attraverso reazioni chimiche con agenti dissolti nello stato fuso [8].

1.4 Resine termoindurenti

Genericamente una resina può essere definita come prodotto organico, solido o semisolido, d'origine naturale o sintetica, senza un preciso punto di fusione e, generalmente, ad alto peso molecolare.

Le resine possono essere suddivise in:

- termoplastiche;
- termoindurenti.

Le resine termoplastiche (tab. 1.2) sono polimeri lineari o ramificati che possono fondere o rammollire senza subire alterazioni della composizione chimica. Possono pertanto essere forgiate in qualsiasi forma usando tecniche quali lo stampaggio ad iniezione e l'estrusione. Il processo di fusione-solidificazione del materiale può essere ripetuto senza apportare variazioni sostanziali alle prestazioni della resina. Generalmente i polimeri termoplastici sono amorfi e non cristallizzano facilmente, a seguito di un raffreddamento, poiché le catene polimeriche sono molto aggrovigliate. Anche quelli che cristallizzano non formano mai dei materiali perfettamente cristallini, bensì semicristallini caratterizzati da zone cristalline e zone amorfe. Le resine amorfe, e le regioni amorfe delle resine parzialmente cristalline, mostrano il fenomeno della transizione vetrosa, caratterizzato dal passaggio, a volte anche abbastanza brusco, dallo stato vetroso a quello gommoso. Questa transizione coincide con l'attivazione di alcuni movimenti a lungo raggio delle macromolecole che compongono il materiale. Al di sotto della Temperatura di transizione vetrosa (T_g), le catene polimeriche si trovano in posizioni bloccate. Sia la temperatura di fusione sia quella di transizione vetrosa aumentano all'aumentare della rigidità delle catene che compongono il materiale e all'aumentare delle forze di interazione intermolecolari.

Tab.1.2 Classificazione delle resine

Resine termoindurenti	Resine termoplastiche
Alchiliche	Acriliche
Ammidiche	Policarbonati
Epossidiche	Poliesteriche termoplastiche
Fenoliche	Polifluoruri di vinile
Poliesteriche insature	Poliolfine (polietilene, polipropilene)
Poliuretatiche	Vinilesteriche
Siliciche	

Le resine termoindurenti (Tab.1.2) sono materiali molto rigidi costituiti da polimeri reticolati nei quali il moto delle catene polimeriche è fortemente limitato dall'elevato numero di reticolazioni esistenti. Durante il riscaldamento subiscono una modificazione chimica irreversibile. Le resine di questo tipo, sotto l'azione del calore nella fase iniziale, rammolliscono (diventano plastiche) e, successivamente solidificano. Contrariamente alle resine termoplastiche, quindi, non presentano la possibilità di subire numerosi processi di formatura durante il loro utilizzo.

Le proprietà chimico-fisiche che caratterizzano le resine sono riportate in Tab.1.3.

Tab.1.3 Proprietà delle resine.

Proprietà delle resine	
Chimico-fisiche	% elementi volatili, viscosità, densità, peso specifico, flash point, pH, acidità massima, contenuto massimo di acqua, tempo di gelo, temperatura di transizione vetrosa (T_g), temperatura di fusione, assorbimento dell'umidità, famiglia del polimero, metodologie di polimerizzazione, metodologie di lavorazione e formatura, tossicità, apparenza-colore, compatibilità con altri materiali.
Meccaniche	Modulo elastico/ tensione di snervamento/ allungamento a rottura (trazione-compressione-torsione), resistenza all'impatto, modulo elastico specifico.
Commerciali	Costo al Kg, tempo e modalità di stoccaggio, principali produttori, nomi commerciali.

1.4.1 Resine termoindurenti: proprietà chimico-fisiche, tecnologiche e relativi settori di applicazione

Le resine termoindurenti sono materiali molto rigidi nei quali il moto delle catene polimeriche è fortemente vincolato da un numero elevato di reticolazioni esistenti. Infatti, durante il processo di produzione subiscono modifiche chimiche irreversibili associate alla creazione di legami covalenti trasversali tra le catene dei prepolimeri di partenza. La densità delle interconnessioni e la natura dipendono dalle condizioni di polimerizzazione e dalla natura dei precursori: generalmente essi sono sistemi liquidi, o facilmente liquefacibili a caldo, costituiti da composti organici a basso peso molecolare, spesso multifunzionali, chimicamente reattivi, a volte in presenza di iniziatori o catalizzatori. Nella maggior parte dei casi essi subiscono una polimerizzazione *in situ* mediante reazioni di policondensazione e poliaddizione che li trasformano in termoindurenti ovvero in complesse strutture reticolate tridimensionali vetrose, insolubili nei solventi più comuni, infusibili e degradabili se riscaldate ad altissime temperature. Molte formulazioni richiedono la presenza di un comonomero, definito generalmente agente indurente, dotato di due o più gruppi funzionali reattivi, e/o di calore e/o di radiazioni elettromagnetiche per reticolare. La reazione di reticolazione o cura inizia con la formazione e la crescita lineare di catene polimeriche che presto iniziano a ramificare. Man mano che la cura procede il peso molecolare cresce rapidamente e le dimensioni molecolari aumentano perchè molte catene iniziano a legarsi covalentemente tra di loro creando un network di peso molecolare infinito. La trasformazione da un liquido viscoso ad un gel elastico, chiamata “gelificazione”, è improvvisa ed irreversibile e comporta la formazione della struttura originaria del network tridimensionale. Prima della gelificazione, in assenza di agente reticolante, le particelle di resina sono separate tra di loro o interagiscono solo in virtù di deboli forze intermolecolari reversibili, forze di van der Waals. Quindi la resina è solubile in appropriati solventi. Al progredire della reazione di reticolazione si formano legami covalenti intermolecolari, gel covalente, permanendo ancora le interazioni deboli (figura 1.4 e 1.5). A differenza del gel di valenza secondaria che può essere rotto senza difficoltà, non esiste alcun solvente così energico da causare la rottura dei legami covalenti. Quindi la struttura macromolecolare creata da questa

trasformazione non si scioglie completamente ma si rigonfia nel solvente perché contiene ancora tracce di monomero, libero o aggregato, e molecole ramificate solubili, presentandosi quindi sotto forma di un sistema bifasico sol-gel. E' questa la struttura originaria del network tridimensionale termoindurito.

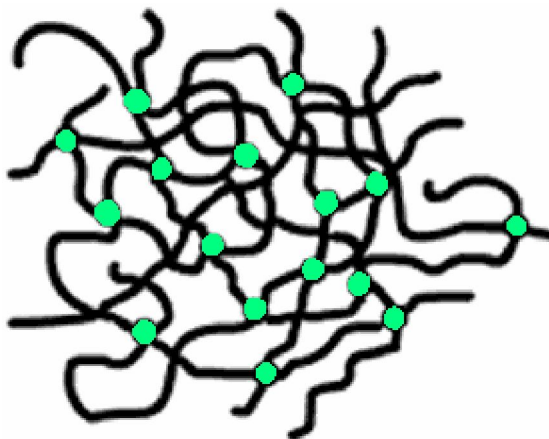


Fig.1.4 Legami intermolecolari



Fig.1.5 Legami inter e intramolecolari

Un altro fenomeno che può verificarsi durante la reazione di cura è la “*vetrificazione*”, ovvero la trasformazione di un liquido viscoso o di un gel elastico in un solido vetroso, che segna una variazione nel controllo cinetico del meccanismo di reazione passando da uno di tipo chimico ad uno di tipo diffusivo. La velocità di reazione decade rapidamente sia perché la concentrazione di monomero reattivo è diminuita sia perché la sua diffusione verso i siti reattivi del bulk polimerico è rallentata dalla presenza dei cross-links tra le catene. Comunque, il fatto che si riscontri un ulteriore aumento di densità, testimonia che le reazioni chimiche continuano ad avvenire ma a velocità molto più basse.

1.4.2. Resine epossidiche

Tra le varie tipologie di resine termoindurenti, si trovano quelle epossidiche, che sono sostanzialmente dei polieteri, ma mantengono questo nome sulla base del materiale di partenza utilizzato per produrle e in virtù della presenza di gruppi epossidici nel materiale immediatamente prima della reticolazione.

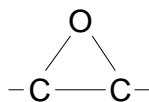


Fig.1.6. Anello epossidico

Il principale utilizzo delle resine epossidiche è nel campo dei rivestimenti, in quanto queste resine combinano proprietà di flessibilità, adesione e resistenza chimica [9].

Una larga varietà di resine sono formulate per soddisfare le più svariate esigenze tenendo conto dei seguenti parametri:

Reattività: il gruppo epossidico reagisce con una grande varietà di reagenti chimici.

Flessibilità: la distanza dei gruppi epossidici può essere variata in funzione del peso molecolare, ottenendo sistemi reticolati tridimensionali a maglie più o meno larghe e quindi prodotti più o meno flessibili ed elastici.

Resistenza chimica ed adesione: i legami chimici predominanti sono carbonio-carbonio e carbonio-ossigeno, legami dotati di notevole inerzia chimica. Gli ossidrili sono secondari e quindi di bassa reattività. Alla polarità delle molecole ed agli ossidrili sono da attribuire le elevate forze di adesione ai substrati metallici.

Stabilità termica: strettamente legata alla densità di reticolazione.

Applicazioni: i sistemi epossidici hanno assunto una grande importanza in quei settori dove si richiedono elevate prestazioni alle sollecitazioni termiche, meccaniche, chimiche ed elettriche. Vengono impiegati nell'industria automobilistica, spaziale, aeronautica, navale, elettronica, impiantistica, come componenti principali nelle vernici, adesivi, impermeabilizzanti, materiali compositi e per circuiti stampati.

1.4.3 Proprietà chimiche

Le principali caratteristiche delle resine epossidiche, legate alla loro struttura chimica, sono:

- viscosità;
- equivalente in epossido;
- equivalente in idrossido;
- peso molecolare medio e distribuzione dei pesi molecolari;
- punto di rammollimento;
- temperatura di distorsione termica della resina curata.

La viscosità è un indice sia delle proprietà di processabilità sia del peso molecolare generale della resina. Le resine epossidiche liquide più largamente utilizzate hanno viscosità compresa tra gli 8 e i 20 Kg/m.s.

L'equivalente in epossido è il peso della resina in grammi che contiene un equivalente chimico di epossido. Nel caso degli epossidi, un equivalente chimico è la quantità di sostanza che reagisce con una mole di ioni H^+ . Se le catene molecolari della resina si assumono lineari, senza ramificazioni, esso è la metà del peso molecolare medio della resina.

L'equivalente in idrossido è il peso della resina in grammi che contiene un equivalente chimico del gruppo idrossido.

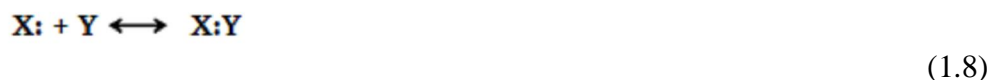
Le proprietà di una resina curata dipendono fortemente dal peso molecolare medio e dalla distribuzione dei pesi molecolari, caratteristiche determinate dal numero di unità ripetitive per molecola.

La temperatura di distorsione termica è un importante criterio per la valutazione di una nuova resina, per la determinazione degli effetti delle impurità presenti, per la valutazione di un nuovo agente di cura, e per la determinazione dell'ammontare di agente di cura da impiegare in uno specifico sistema.

1.4.4 Reazioni di cura e agenti di reticolazione

Il termine “cura” è usato per descrivere il processo dove uno o più reagenti sono trasformati in un network tridimensionale densamente reticolato. Esso è composto da segmenti di catena che legano solo l'eossido oppure l'eossido e l'agente di reticolazione. Alcuni agenti di cura facilitano la polimerizzazione fungendo da catalizzatori, mentre altri partecipano direttamente alla reazione, finendo per

essere assorbiti nella catena della resina. Inoltre, a seconda dello specifico agente di cura utilizzato, il processo può essere sia esotermico che endotermico. Da un punto di vista chimico il processo di cura avviene in seguito all'apertura dell'anello epossidico e all'addizione di molecole e reagenti. La reazione di addizione può essere schematizzata come segue:



dove X: e Y sono rispettivamente una specie elettrone-donatore (nucleofilo) ed una elettrone-accettore (elettrofilo). In condizioni basiche o neutre, tutte le reazioni che coinvolgono l'apertura di un anello epossidico avvengono essenzialmente con lo stesso meccanismo di addizione che vede l'attacco di un nucleofilo, su uno dei due carboni dell'anello epossidico.

Una differenza reale esiste quando la reazione è condotta in condizioni acide in cui l'addizione del nucleofilo è accelerata.

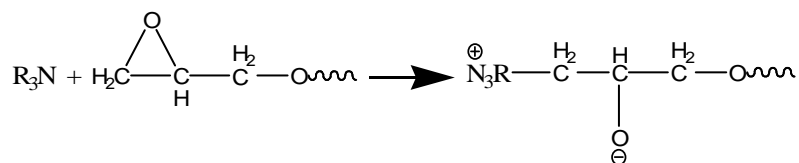
Esiste un dubbio veramente minimo che la reazione di apertura dell'anello possa non avvenire con meccanismo ionico. Il legame che si rompe è quello carbonio-ossigeno altamente polare che presumibilmente dovrebbe rompersi in maniera eterolitica, generando quindi due specie ioniche. Le reazioni sono generalmente condotte in solventi polari e nella resina stessa, anch'essa polare, e possono essere accelerate aggiungendo reagenti polari.

1.4.5 I meccanismi della reazione di cura

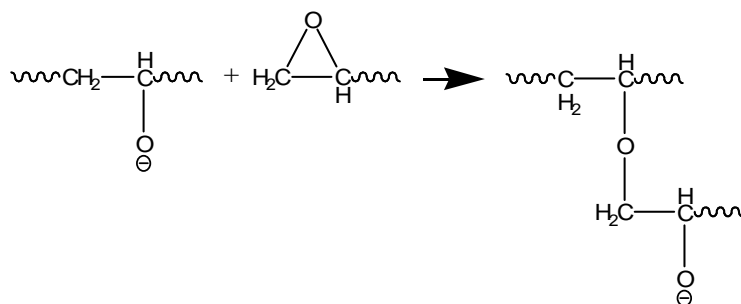
La reticolazione della resina epossidica è basata sulla reazione delle molecole di epossido tra di loro e con altri tipi di molecole reattive eventualmente in presenza di un catalizzatore. La prima è una reazione di omopolimerizzazione, la seconda è di poliaddizione ed entrambe portano alla formazione di legami covalenti trasversali (cross-links) tra le molecole di prepolimero.

Polimerizzazione epossido-epossido

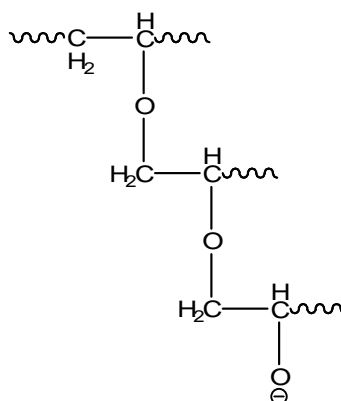
La reattività delle resine epossidiche è dovuta alla presenza del legame etero (C-O) che può essere facilmente aperto anche da un'ammina terziaria (R_3N). Le ammine terziarie sono in grado di catalizzare la reazione di eterificazione tra il gruppo epossidico di un monomero ed il derivato idrossidico di un prepolimero. In questo caso avviene la polimerizzazione epossido-epossido:



Lo ione formato da questa reazione è capace di aprire un nuovo anello epossidico:



La reazione può così procedere ottenendo una catena molto lunga:

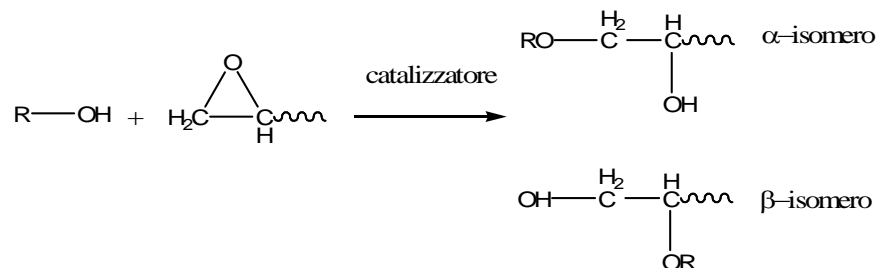


In questo modo la polimerizzazione avviene nelle tre dimensioni, ottenendo alla fine una struttura molto complessa. L'accrescimento delle catene polimeriche terminerà casualmente, quando i gruppi epossidici alle estremità verranno intrappolati negli angoli di altre catene, senza la possibilità di attaccare altri gruppi epossidici.

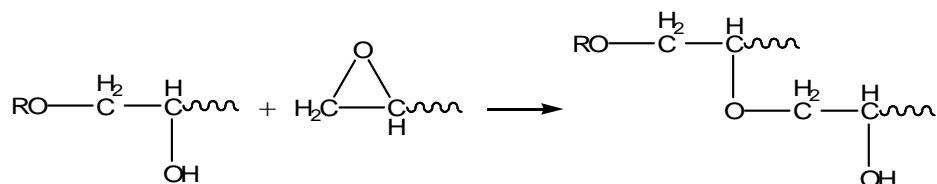
Polimerizzazione epossido-idrossido

I gruppi epossidici, se non catalizzati, non reagiscono facilmente con i gruppi idrossido presenti lungo le catene polimeriche, come è evidenziato dalla stabilità della resina pura fino alla temperatura di almeno 200°C. Tuttavia, sotto

determinate condizioni, una volta attivata, la polimerizzazione epossido-idrossido procede più velocemente rispetto a quella epossido-epossido.



Entrambi gli isomeri sono possibili, ed entrambi producono un nuovo gruppo idrossido che può continuare la polimerizzazione. Ad esempio, se consideriamo l'isomero α , la polimerizzazione procede nel modo seguente:



La reazione continua fino a raggiungere di un alto grado di reticolazione.

Il catalizzatore necessario all'inizio della polimerizzazione può essere sia acido sia basico.

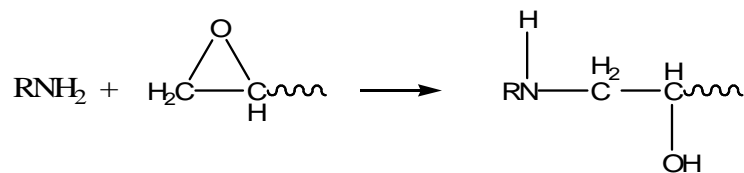
Reticolazione con un agente di cura

Le resine epossidiche possono subire il trattamento di cura tramite degli intermediari reattivi che uniscono tra loro le catene polimeriche, che vengono definiti "agenti di cura". I più comuni agenti di cura sono le ammine primarie e secondarie, gli acidi organici e gli acidi anidridi. Vediamo in dettaglio i vari casi.

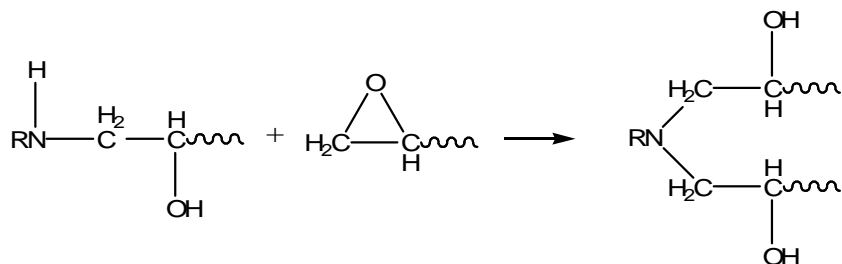
- Ammine primarie e secondarie

Generalmente si verifica che le ammine primarie (RNH_2) e secondarie (R_2NH) reagiscono con gli epossidi terminali e danno rispettivamente ammine secondarie e terziarie. Ogni ammina primaria è teoricamente capace di reagire con due gruppi epossidici. Le possibili reazioni che portano dall'ammina primaria al polimero sono le seguenti:

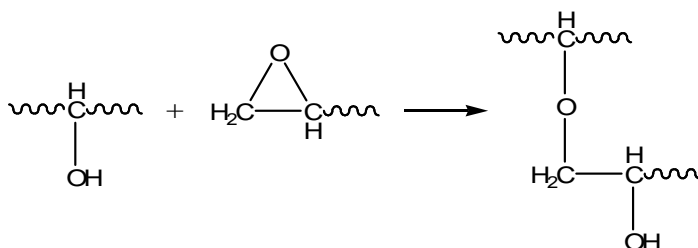
a) reazione con un gruppo epossido per formare un'ammina secondaria



b) reazione con un altro gruppo epossidico per formare un'ammina terziaria



c) reazione dell'idrossido così formato con l'eossido



Essa gioca un ruolo importante nella formazione del network ma dipende molto dalle condizioni di reazione e dalle specie chimiche presenti.

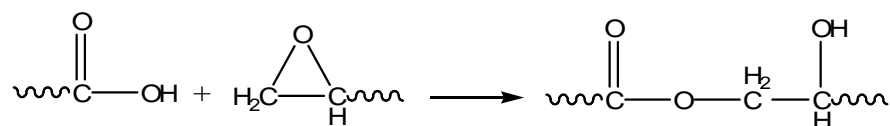
Sia le ammine primarie che secondarie agiscono da agenti di reticolazione ma hanno una reattività diversa verso il gruppo epossido che può essere messa in relazione a fattori di tipo sterico.

- Acidi organici

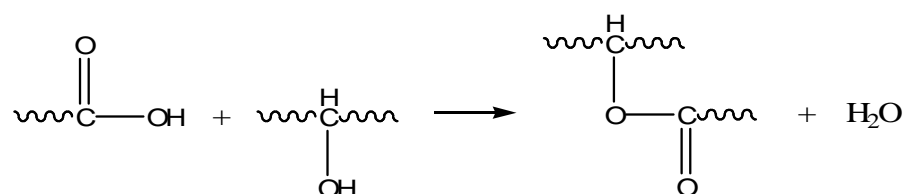
Le reazioni di poliaddizione sono quelle comunemente più diffuse nei processi di cura delle resine epossidiche: gli agenti di cura più diffusi sono basati su composti dotati di idrogeni attivi come poliammine, poliacidi, polimercaptani, poliammidi, e polifenoli. In seguito all'addizione del nucleofilo al carbonio terminale del gruppo epossidico, gli idrogeni attivi si legano all'anione dell'ossigeno con la conseguente conversione dell'eossido in un gruppo idrossidico. In presenza di

acidi organici il processo di polimerizzazione della resina avviene nel modo seguente:

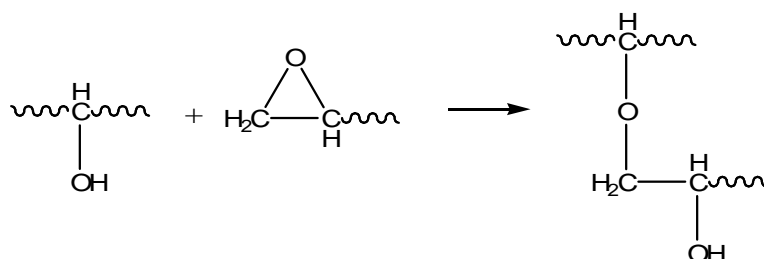
a) esterificazione attraverso la reazione acido-epossido



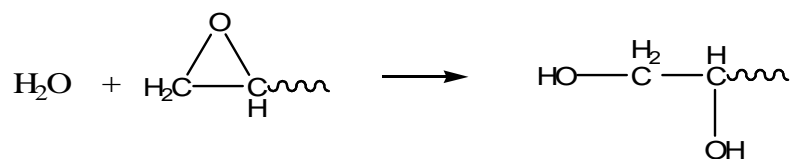
b) esterificazione attraverso i gruppi idrossilici presenti nella catena o generati dalla prima reazione



c) eterificazione (reazione dei gruppi epossidici con i gruppi idrossidi alifatici)



d) idratazione dei gruppi epossidici



- Anidridi

Il processo di polimerizzazione con acidi anidridi è simile a quello visto per gli acidi organici, ma risulta più complesso a causa della mancanza di acqua e della necessità di attivare la struttura anidridica.

Un parametro fondamentale della polimerizzazione attraverso un agente di cura è proprio la quantità di agente reticolante da utilizzare. Solitamente, per determinare tale quantità si procede empiricamente per ogni sistema, variandone la percentuale fino ad ottimizzare il processo.

Oltre all'ammontare dell'agente di cura è necessario determinare il tempo di cura e la temperatura (o l'intervallo di temperature se il trattamento termico è dinamico) alla quale si ha una completa reticolazione in un conveniente periodo di tempo.

In un primo momento la reticolazione avviene solo in pochi punti iniziali della massa della resina, la quale risulta avere un comportamento semi-termoplastico. In seguito la reticolazione diventa generale e la resina assume il suo comportamento termoindurente.

Per le resine epossidiche un parametro fondamentale del processo di polimerizzazione è il *grado di cura*, che si riferisce alla quantità di gruppi epossidici, o dei gruppi reattivi dell'agente di cura, consumati durante il processo. Una cura completa richiede il consumo di tutti gli elementi insaturi, anche se per scopi pratici ci si accontenta di un grado di cura tale da ottenere le proprietà fisiche volute. Spesso, tuttavia, risulta necessario un secondo trattamento termico di post-cura per consentire la completa reticolazione della resina, ed ottenere così proprietà migliori.

Durante la cura si possono considerare due processi diversi: la conversione, cioè il consumo degli elementi reattivi, e la reticolazione, cioè l'accoppiamento tridimensionale delle molecole che determina le proprietà finali della resina.

1.4.6 Proprietà fisiche delle resine curate

In aggiunta alle proprietà chimiche viste in precedenza, le resine epossidiche curate godono delle seguenti proprietà fisiche:

Resistenza a trazione :E' il carico necessario a rompere un campione. Si determina dividendo la forza nel momento della rottura del campione per l'area della sezione iniziale. Per le resine epossidiche questo parametro varia da 8000psi a 12000psi.

Resistenza a compressione: E' la compressione necessaria a rompere un campione. Se la deformazione del campione avviene con continuità, senza una

frattura improvvisa, un parametro migliore risulta essere la tensione di snervamento, che rappresenta la tensione alla quale avviene deformazione del campione senza ulteriore aumento del carico. Tipici valori della tensione di snervamento e della resistenza a compressione, per le resine epossidiche sono, rispettivamente, 15000psi e 30000psi.

Resistenza a flessione: È la risposta del materiale ad uno sforzo di flessione. Un tipico valore per le resine epossidiche è 18000psi.

Modulo di elasticità: Misura la rigidità, ed è il rapporto tra la tensione applicata e la deformazione ottenuta con quella tensione. Tipici valori di questo parametro per le resine epossidiche sono compresi tra 400000psi e 600000psi.

Resistenza all'impatto: Misura la capacità del materiale di resistere a carichi istantanei. Le procedure per determinare questo parametro sono definite dalle norme ASTM.

Durezza: Misura la capacità del materiale di restare deformato superficialmente sotto determinati carichi. Esistono varie procedure per determinare questo parametro, tutte descritte nelle norme ASTM.

Infiammabilità: Misura la velocità di combustione del materiale.

CAPITOLO 2

Ibridi e Nanocompositi

2.1 Origini naturali

La natura ci offre un'ampia gamma di materiali intelligenti, con proprietà e prestazioni di gran lunga superiori a quelli che l'uomo può progettare. Tali materiali sono ibridi organico-inorganico (O/I), ossia costituiti da fasi organiche ed inorganiche intercalate su scala molecolare o nanometrica. La loro struttura rispetta un complesso ordine gerarchico dal livello nanometrico fino a quello millimetrico. La comprensione dei fattori e dei processi alla base della loro genesi, pertanto, è cruciale per poter sintetizzare in laboratorio materiali, con proprietà e funzioni simili a quelli di origine naturale (approccio bioispirato).

La tecnica sol-gel è ampiamente utilizzata per la sintesi di materiali O/I [10-12]. Essa consente di ottenere una fase inorganica, amorfa o cristallina, partendo da precursori molecolari, molto spesso alcossidi precursori, operando a basse temperature. Questo processo di sintesi è pertanto assimilabile ad una polimerizzazione organica. Le blande condizioni di sintesi (pH e temperature relativamente basse) consentono di introdurre nella miscela reagente, componenti organiche (monomeri, polimeri e biomolecole) senza causarne decomposizione o denaturazione. Un'ampia letteratura è dedicata alla realizzazione di materiali silicatici, tramite il processo sol-gel.

2.2 Materiali ibridi e nanocompositi

Non è ben chiaro il confine tra materiali ibridi e nanocompositi. Si definisce nanocompositi un materiale formato da una matrice e da una fase dispersa i cui domini hanno dimensioni comprese tra 1 e 100nm [13].

La classe dei materiali ibridi è costituita da un'ampia varietà di sistemi diversi tra loro, caratterizzati da due fasi mescolate su scala molecolare. Comunemente una di esse è di natura inorganica e l'altra di natura organica. La struttura delle due fasi può essere amorfa o cristallina.

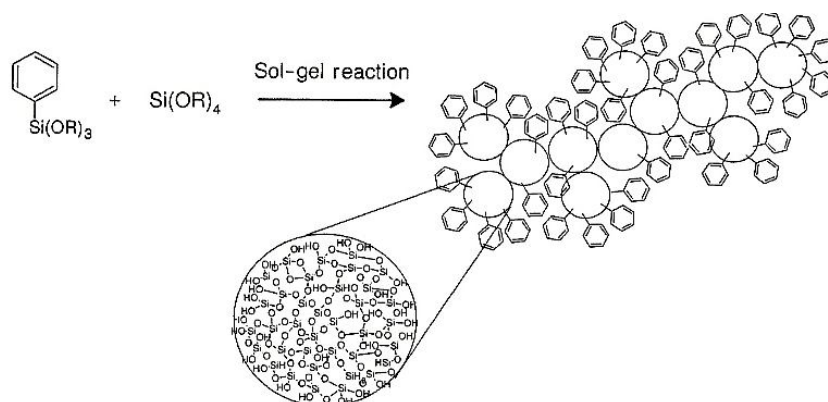
Quindi la transizione da ibrido a nano-composito è graduale, in quanto un materiale ibrido in cui le unità costitutive (organiche o inorganiche) assumono la dimensione nanometrica, può essere considerato anche un nano-composito.

Gli ibridi vengono classificati in base alle interazioni tra le due fasi:

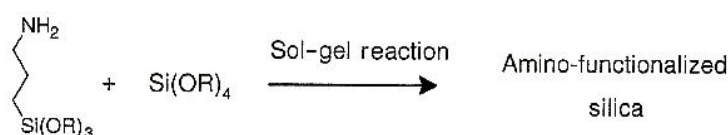
- Ibridi di *Classe I*: sono caratterizzati da deboli interazioni tra le fasi (forze di van der Waals, legami a ponte idrogeno o interazioni elettrostatiche deboli);
- Ibridi di *Classe II*: mostrano forti interazioni (del I ordine) tra le fasi (legami covalenti, ionici).

La classificazione degli ibridi può essere ulteriormente affinata sulla base delle proprietà strutturali dei monomeri precursori. I monomeri precursori che hanno un gruppo organico non idrolizzabile generano un reticolo inorganico modificato rispetto all'uso esclusivo di un precursore avente tutti i gruppi idrolizzabili e pertanto vengono indicati come modificatori di reticolo (figura 2.1a). In particolare, se il gruppo non idrolizzabile può essere coinvolto in ulteriori reazioni chimiche, il precursore genera un reticolo funzionalizzato (figura 2.1b). Se il gruppo non idrolizzabile del precursore risulta contemporaneamente legato ad almeno due gruppi coinvolti nel processo di reticolazione, la componente organica diventa parte integrante del reticolo (figura 2.1c).

a) Modificatore di Reticolo



b) Modificatore funzionale di reticolo



c) Formatore di reticolo

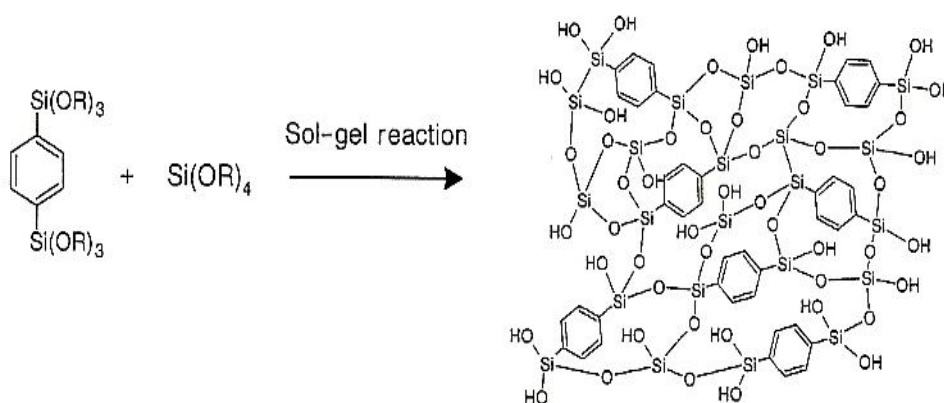


Fig.2.1 Ruolo dei trialcossisilani organicamente modificati, nel processo sol-gel

Se le interazioni chimiche tra la fase organica e quella inorganica non sono forti (Ibridi di Classe I) è possibile avere:

- Una fase continua che “intrappola” una dispersa (figura 2.2a);
- Due fasi continue interpenetrate (figura 2.2b);

Se le interazioni chimiche la fase organica e quella inorganica sono forti (Ibridi di Classe II) è possibile avere:

- unità discrete inorganiche, per esempio clusters, legate covalentemente ad una fase continua organica o viceversa (figura 2.2c);
- due fasi continue legate covalentemente (figura 2.2d).

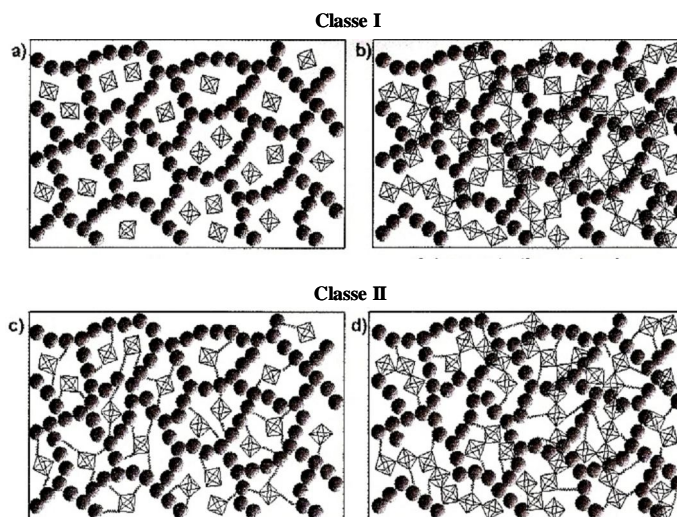


Fig.2.2 Classi di materiali ibridi

Il vantaggio più ovvio offerto da ibridi e nanocompositi consiste nella possibilità di combinare proprietà tipiche della fase organica e di quella inorganica in un unico materiale (tabella 2.1). Grazie alle innumerevoli combinazioni dei componenti, è possibile ottenere molteplici materiali dalle proprietà note o del tutto nuove [14].

Tab.2.1 Confronto tra le proprietà delle componenti organiche ed inorganiche.

Proprietà	Organici (polimeri)	Inorganici
Natura dei legami	Covalenti [C-C], van der Waals, legami H	Ionici o covalenti ionici [M-O]
Tg	Bassa (120°-200°C)	Alta (>>200°C)
Stabilità termica	Bassa (<350°-450°C)	Alta (>>100°C)
Densità	0,9-1,2	2,0-4,0
Indice di rifrazione	1,2-1,6	1,15-2,7
Proprietà meccaniche	Elasticità, plasticità, gommosità (funzione della Tg)	Durezza, forza, fragilità
Idrofobicità	Idrofilica	Idrofilica
Permeabilità	Idrofobica ± permeabile ai gas	Bassa permeabilità ai gas
Proprietà elettroniche	Isolante nel condurre proprietà redox	Isolante per semiconduttori (SiO ₂ , TMO), proprietà redox (TMO), proprietà magnetiche
Processabilità	Alta	Basso per le polveri alto per rivestimenti sol-gel

2.3 Funzione dell'interfaccia

Le proprietà di un materiale composito dipendono da due fattori: natura chimica delle fasi costituenti, proprietà dell'interfaccia. Queste ultime assumono un ruolo sempre più importante al crescere dell'area interfacciale. Pertanto, la progressiva riduzione delle dimensioni dei domini delle fasi costituenti un materiale, fino al livello nanometrico o molecolare, conduce inevitabilmente alla modifica delle proprietà del materiale stesso, a causa dell'enorme aumento dell'area superficiale. Tale effetto è noto come "quantum size". Quindi nella sintesi di materiali O/I è fondamentale il controllo della natura dell'interfaccia.

Alcuni materiali ibridi o nano compositi sono realizzati utilizzando componenti le cui proprietà sono tali per cui il sistema termodinamicamente dovrebbe evolvere verso la loro separazione (smiscelamento macroscopico). Tuttavia, se la sintesi di questi materiali viene condotta in modo da creare una barriera cinetica tale da ottenere una struttura metastabile, lo smiscelamento resta confinato soltanto a

livello manometrico o molecolare. In tal caso i materiali si presentano omogenei macroscopicamente e trasparenti. Se la separazione di fase raggiunge una scala di diverse centinaia di nanometri o l'indice di rifrazione dei domini formati è molto diverso, il materiale può presentarsi opaco.

Deboli interazioni tra le fasi conducono a fenomeni dinamici riscontrabili sul lungo periodo, come l'aggregazione, la separazione di fase o la lisciviazione di una delle due fasi. Questi fenomeni possono essere evitati se si utilizzano interazioni forti come i legami covalenti tra le particelle ed il polimero.

La progettazione della chimica delle due fasi consente di modulare le interazioni all'interfaccia, in funzione delle proprietà che si desiderano dal materiale. Interazioni deboli sono preferite quando si richiede la mobilità di una delle componenti rispetto all'altra, come nel caso dei polimeri conduttivi, dove ioni inorganici (Li^+) devono migrare attraverso la matrice organica. Interazioni forti sono preferite per aumentare l'interpenetrazione tra le fasi, come tra il polistirene e i materiali ottenuti col processo sol-gel modificati con gruppi fenolici.

2.4 Strategie di sintesi

Le strategie di sintesi impiegate per la realizzazione di un materiale ibrido sono l'approccio supramolecolare e la sintesi *in situ*.

Approccio supramolecolare: tale approccio consiste nell'assemblare unità strutturali precostituite delle due fasi (building block), conservandone almeno parzialmente l'integrità molecolare e le proprietà [15, 16].

L'approccio supramolecolare offre la possibilità di progettare le due fasi, modulandone composizione e struttura per ottimizzare le proprietà del materiale finale.

Formazione *in situ* dei materiali inorganici: in tale approccio le trasformazioni chimiche che coinvolgono i precursori monomerici delle due fasi, avvengono nello stesso ambiente di reazione.

In questo caso le strutture che si originano, mostrano proprietà totalmente differenti rispetto a quelle dei precursori molecolari. La struttura interna del materiale finale è determinata sia dalla composizione dei precursori (di solito

molecole semplici), sia dalle condizioni di reazione. Quindi il controllo sulla formazione del reticolo è il passaggio cruciale di tale approccio. La variazione di un solo parametro può condurre a materiali completamente differenti. Ad esempio, la silice derivante dal processo sol-gel cambia a seconda che si utilizzi un ambiente basico (formazione di particelle) o acido (formazione di una microstruttura simile a quella di un polimero).

2.5 Processo sol-gel

I processi tradizionalmente usati per produrre materiali ceramici richiedono elevate temperature incompatibili con la presenza di gruppi organici. L'approccio di formazione *in situ* di materiali O/I richiede basse temperature di processo. La sintesi sol-gel rappresenta una delle tecniche che meglio soddisfa tali richieste anche se temperature piuttosto basse spesso non portano alla struttura termodinamicamente più stabile, ma solo a quella cineticamente favorita.

Questo processo si basa su reazioni di idrolisi e policondensazione di piccole molecole con formazione di un reticolo tridimensionale. L'utilizzo di molecole piccole comporta diversi vantaggi, tra cui il controllo della purezza della composizione del materiale finale.

Un sol è una dispersione di particelle solide, amorfe o cristalline, in un liquido. È possibile destabilizzare il sol, facendo precipitare le particelle. La dimensione di queste ultime può essere ridotta attraverso un ulteriore processo di dissoluzione e riprecipitazione. Se invece la solubilità della fase solida è bassa, le particelle possono unirsi irreversibilmente in aggregati (clusters) sempre più grandi, così da rendere impossibile il riarrangiamento in una struttura di equilibrio. In questo caso i clusters polimerici hanno una struttura a frattali che è completamente diversa dai ceramici per una più bassa connettività (ossia un minor numero di ossigeni a ponte), un maggior numero di gruppi ossidrilici e di ligandi organici. Un gel è un reticolo solido continuo che si estende a tutto il volume a disposizione e che ingloba il solvente. Il reticolo può derivare dalla destabilizzazione di un sol di particelle, causata dalla riduzione del doppio strato repulsivo, oppure dalla reticolazione (crosslinking) di clusters polimerici. L'energia libera del gel è molto

simile a quella del sol, poiché relativamente pochi legami devono formarsi per produrre un aggregato molto esteso, ciò giustifica l'assenza di eventi termici durante il processo di gelazione. A parità di composizione, il gel ha energia libera maggiore di quella dei vetri ottenuti per fusione, in quanto presenta un'area interfacciale più grande ed una più bassa densità, dovuta ad una minore reticolazione, con presenza di gruppi terminali -OH e -OR. Il gel è instabile in quanto non c'è una barriera di energia ad impedire che esso evolva per formare uno stato vetroso, ma la sua struttura si conserva poiché la mobilità degli atomi è limitata a bassa temperatura. Invecchiando la struttura evolve verso uno stato amorfo più denso o uno stato cristallino. La mobilità è resa possibile a temperature più alte e/o dalla presenza di un solvente. Durante il riscaldamento la densità del gel aumenta poiché viene fornita l'energia termica necessaria per la formazione di nuovi legami tra catene (crosslinks); riscaldando ulteriormente il gel sinterizza riducendo la porosità.

La procedura sol-gel può essere schematizzata mediante i seguenti tre stadi:

1. idrolisi e policondensazione di alcossidi metallici;
2. trasformazioni del gel umido, nel prodotto gel secco (essiccazione);
3. modificazione delle proprietà del gel secco, mediante variazioni molecolari strutturali in modo da ottenere il prodotto finito.

Gli alcossidi metallici comunemente utilizzati come reagenti per la sintesi di materiali vetrosi e vetroceramici sono quelli del III e IV gruppo o dei primi gruppi dei metalli di transizione della tavola periodica (Si, Ge, Al, Zr, Ti, V ecc.). Questi hanno formula generale $M(OR)_n$ dove con M si indica il metallo con valenza n, e con R si indica un gruppo alchilico avente formula generale C_kH_{2k+1} . A causa dell'elevato valore di elettronegatività dell'ossigeno i legami M-O-C sono generalmente altamente polarizzati. In particolare, il grado di covalenza del legame M-O è funzione non solo dell'elettronegatività del metallo, ma anche dell'effetto induttivo che il gruppo alchilico esercita sul legame stesso. Tale aspetto è particolarmente rilevante nella determinazione della velocità della reazione di idrolisi. Per quest'ultima si ipotizza un meccanismo di sostituzione nucleofila del secondo ordine, per cui quanto maggiore è la polarità del legame M-O tanto più veloce sarà l'attacco del nucleofilo. La temperatura relativamente bassa del processo sol-gel offre innumerevoli vantaggi. Operando a basse

temperature si ottiene non solo un risparmio energetico, ma soprattutto una riduzione dell'inquinamento atmosferico. La possibilità di lavorare a basse temperature permette, inoltre, di realizzare una nuova classe di materiali vetrosi in cui oltre alla matrice di atomi di silicio e ossigeno è possibile introdurre costituenti di natura organica. I precursori per la sintesi di questi materiali ibridi organo/inorganici sono spesso alcossidi di silicio modificati, in cui il gruppo alchilico è direttamente legato al silicio e non subisce l'attacco nucleofilo dell'acqua durante l'idrolisi. Il sostituito di natura organica può anche essere semplicemente intrappolato nella matrice silicatica. Ad esempio è possibile immobilizzare enzimi o altre biomolecole nel vetro sol-gel. Le proprietà di trasparenza, elevata superficie idrofila e la buona stabilità chimica e termica della matrice vetrosa rendono questi materiali adatti ad essere utilizzati nella biocatalisi e come sensori ottici. Molte volte i vetri preparati via sol-gel hanno particolari proprietà dovute alla natura intrinseca del gel. Ad esempio, la presenza di gruppi residui -OH nel gel può catalizzare la formazione di vetroceramici. Inoltre, il volume e la distribuzione dei pori, l'area superficiale o la reattività superficiale, sono variabili che possono essere controllate per ottenere dei risultati specifici. Le strutture metastabili e porose create in soluzione possono essere preservate nel prodotto finale e grazie al migliore controllo microstrutturale ottenibile con il processo sol-gel è possibile realizzare materiali per applicazioni in filtrazione, separazione e sensoristica. Infine, la produzione di film sottili ottenibili attraverso il processo sol-gel offre importanti applicazioni in elettronica, ottica, membrane e film protettivi. Tra gli svantaggi del processo sol-gel bisogna considerare l'elevato costo delle materie prime, un grande ritiro durante il processo di formazione, residua porosità, residui gruppi idrossilici e carboniosi. Inoltre, bisogna tener presente la tossicità delle soluzioni organiche utilizzate e i lunghi tempi di processo [12, 17, 18].

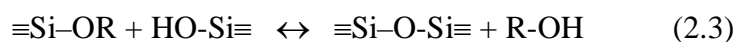
2.5.1 Trasformazioni chimiche nel processo sol-gel

Le reazioni che descrivono il processo per l'ottenimento di geli silicatici vengono riportate di seguito.

Reazione di idrolisi:



Reazioni di condensazione:



dove R rappresenta un gruppo alchilico $\text{C}_x\text{H}_{2x+1}$

Nella reazione di idrolisi si ha la sostituzione di un gruppo alcossidico (OR) con un gruppo ossidrile (OH). Nelle successive reazioni di condensazione si ha la formazione di legami silossanici (Si-O-Si) con formazione di acqua (reazione 2.2) o alcol (reazione 2.3).

La possibilità di variare il tipo di solvente, le quantità relative di alcossido metallico ed acqua nella reazione di idrolisi, la forza ionica del mezzo di reazione, il tipo e la quantità di catalizzatore, ottenendo prodotti dalle differenti proprietà, rappresenta indubbiamente uno dei maggiori vantaggi offerti dal processo sol-gel. A seconda delle condizioni di preparazione si possono ottenere sistemi vetrosi dalla differente microstruttura, come riportato nella Fig.2.3.

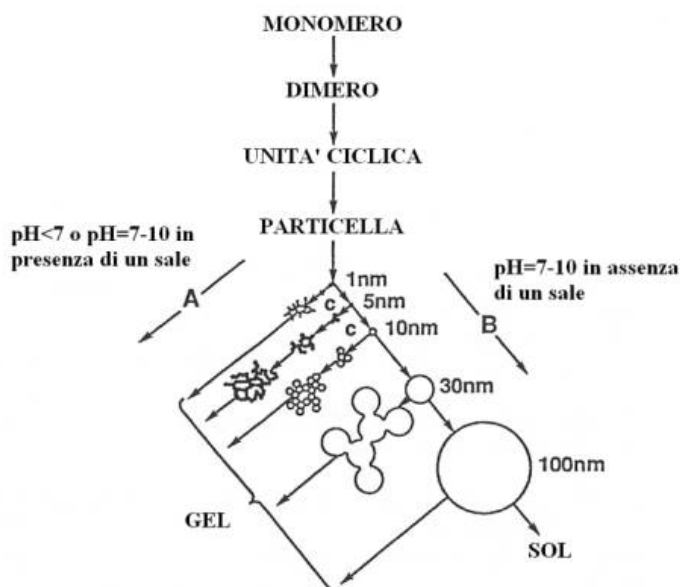


Fig.2.3 Prodotti della polimerizzazione in ambiente acido o in presenza di un sale (A), ambiente basico (B)

Quando la polimerizzazione è condotta in ambiente basico le particelle si aggregano formando un numero minore di particelle di dimensioni maggiori. In tal caso il prodotto finale della polimerizzazione è un sol. Al contrario, in ambiente acido, o in presenza di un sale (agente flocculante), le particelle si aggregano in reticoli tridimensionali formando il gel [13].

Operando in ambiente basico è possibile ottenere sospensioni monodisperse di particelle di silice aventi forma sferica e dimensioni colloidali utilizzando il “Metodo di Stöber” [19].

Tale metodo è basato sulle reazioni di idrolisi e condensazione di alcossidi di silicio in soluzioni di etanolo, contenenti acqua e ammoniacca.

L’ammoniaca viene utilizzata come catalizzatore morfologico, in sua assenza le particelle prodotte hanno forme irregolari. Variando opportunamente le concentrazioni di alcossido, acqua e ammoniacca, è possibile ottenere particelle della dimensione desiderata.

Applicando il metodo di Stöber al tetra-etil-ortosilicato (TEOS), Bogush et al. [20] hanno ricavato gli intervalli di concentrazione di TEOS, acqua e ammoniacca entro i quali le dimensioni delle particelle del sol risultano monodisperse.

Vengono di seguito riportati gli andamenti delle dimensioni finali delle particelle al variare delle concentrazioni di acqua e ammoniacca.

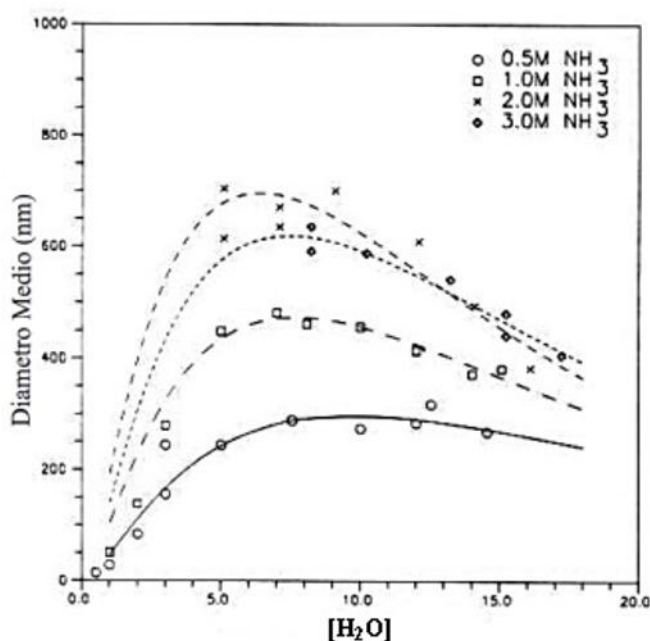


Fig.2.4 Dimensione media delle particelle al variare delle concentrazioni di H₂O e NH₃ per [TEOS]=0.17M.

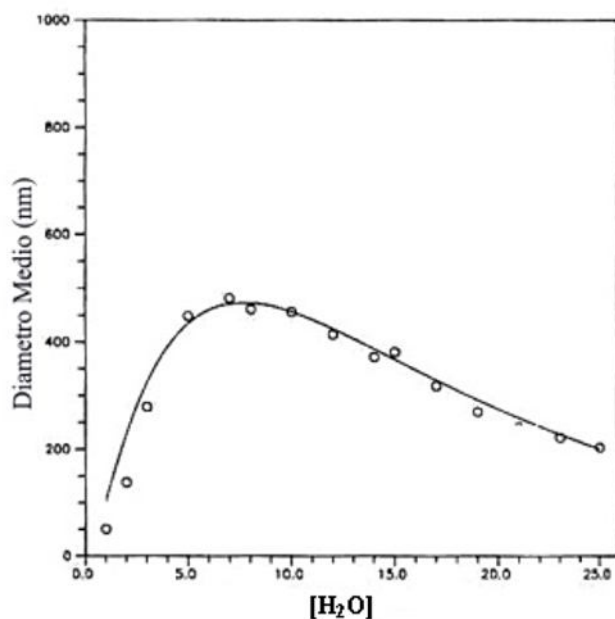


Fig.2.5 Dimensione media delle particelle al variare delle concentrazioni di H₂O e NH₃ per [TEOS]=0.3M

È possibile notare come la distribuzione delle dimensioni delle particelle presenta un valore massimo all'aumentare sia della concentrazione di acqua che di ammoniaca.

Andamenti simili sono stati ottenuti per valori della concentrazione di TEOS compresi tra 0.1 e 0.5M, e le dimensioni massime delle particelle si hanno in corrispondenza di concentrazioni molari d'acqua pari a 7M e di ammoniaca pari a 2M. Sistemi ottenuti mescolando elevate concentrazioni di TEOS e acqua, 0.5M TEOS e 2.0-3.0M H₂O, portano alla formazione di particelle di dimensioni eterodisperse [18].

Quando la polimerizzazione viene condotta in ambiente acido, il prodotto ottenuto è il gel polimerico ("wet-gel"), la successiva trasformazione nel prodotto essiccato ("dry-gel") consiste nell'allontanamento della fase liquida residua, costituita essenzialmente da acqua e alcoli, mediante un blando riscaldamento fino a temperature inferiori a 100°C. Questa trasformazione comporta una forte diminuzione delle dimensioni lineari del reticolo del gel producendo così un solido poroso ("xerogel").

Lo stadio finale della procedura sol-gel consiste nella trasformazione del gel essiccato nel prodotto finale, vetro o vetroceramica, mediante un opportuno

trattamento termico a temperature più elevate di quelle richieste per la procedura di essiccazione, ma inferiori alla temperatura di transizione vetrosa del corrispondente vetro ottenuto per fusione. In questo stadio si ha la rimozione dei gruppi idrossilici residui nel gel secco con la contemporanea formazione di composti organici (alcoli, esteri ecc.) [11].

2.6 Materiali ibridi derivanti dalla combinazione del processo sol-gel e polimeri organici

Il processo sol-gel offre la possibilità di formare il reticolo inorganico o in presenza di un polimero precedentemente formato o del monomero suo precursore, che polimerizza contemporaneamente o successivamente alla sintesi della fase inorganica. Attraverso tale processo è possibile intervenire sia sulla morfologia che sulla chimica dell'interfaccia, influenzando le proprietà del materiale finale.

Nel processo sol-gel occorre prestare molta attenzione all'ambiente di reazione, come la soluzione acquosa, la temperatura, il pH. Una delle variabili più importanti nella sintesi dei materiali è la scelta del solvente in cui far avvenire la sintesi sol-gel e nel quale i polimeri organici devono essere solubili. La maggior parte dei polimeri (polistirene, polimetacrilati, poliesteri) sono insolubili nei solventi alcolici. L'insolubilità di polimeri organici negli alcoli, che possono derivare anche dalle reazioni di idrolisi e policondensazione, può portare ad una separazione di fase. Questa può essere diminuita o evitata utilizzando solventi diversi, come il tetraidrofurano (THF), oppure incorporando gruppi -OH nella fase organica per formare legami covalenti con i gruppi idrossilici provenienti dal processo sol-gel, o ancora utilizzando polimeri funzionalizzati in grado di interagire con il materiale inorganico formato.

2.7 Formazione di polimeri organici in presenza di materiali inorganici preformati

Se la polimerizzazione organica avviene in presenza di un materiale inorganico preformato occorre superare il problema dell'incompatibilità delle due fasi. Il materiale inorganico dev'essere pretrattato modificando la superficie o con gruppi non reattivi (catene alchiliche), che permettono la dispersione nella fase organica, o reattivi che permettono la formazione di un legame chimico. Nel caso di gruppi non reattivi, la componente inorganica interagisce solo debolmente o non del tutto con il polimero organico, dunque si formano ibridi di *Classe I*. Materiali omogenei sono ottenuti solo nel caso in cui si previene l'agglomerazione della componente inorganica nell'ambiente organico, e questo si ottiene se le interazioni tra i componenti inorganici e i monomeri sono migliori o almeno dello stesso tipo rispetto a quelle tra le componenti inorganiche. Comunque, se si formano interazioni deboli, la stabilità sul lungo periodo di questi materiali è messa in discussione perché si possono avere effetti diffusivi. Più forti sono le interazioni tra le fasi, più è stabile il materiale finale.

2.8 Materiali ibridi ottenuti attraverso simultanea formazione di entrambe le componenti

La formazione simultanea dei polimeri organico ed inorganico può portare ad una più omogenea interpenetrazione dei reticoli. Di solito i precursori del processo sol-gel sono mescolati con monomeri per la polimerizzazione organica ed entrambi i processi avvengono allo stesso tempo con o senza solvente. Applicando questo metodo, ci sono tre processi in competizione tra loro: le reazioni di idrolisi e condensazione coinvolte nella realizzazione della fase inorganica; la polimerizzazione della fase organica; la separazione delle due fasi. Facendo in modo che le due polimerizzazioni avvengano contemporaneamente e che siano sufficientemente veloci, si può evitare o minimizzare la separazione tra le fasi.

Altri parametri, come le forze di attrazione tra le due componenti, possono essere utilizzati per evitare la separazione.

I problemi che possono sorgere dalla simultanea formazione dei due reticoli sono:

- la sensibilità di molti processi di polimerizzazione organica alle condizioni di reazione previste dal processo sol-gel;
- il controllo della composizione del materiale ottenuto.

CAPITOLO 3

Sistemi ibridi per applicazioni biomediche

3.1 Biomateriali

Si definisce biomateriale un materiale concepito per interfacciarsi con i sistemi biologici, per migliorare, dare supporto o sostituire un qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo [21]. I biomateriali hanno risposto al bisogno dell'uomo di sostituire o integrare tessuti ed organi, non più attivi dal punto di vista funzionale o metabolico, danneggiati da eventi patologici o traumatici. Il numero delle loro applicazioni è cresciuto notevolmente in questi anni e la portata delle innovazioni terapeutiche ha consentito ad un numero elevatissimo di pazienti la sopravvivenza o la restituzione di funzionalità a parti compromesse dell'organismo (Fig.3.1).

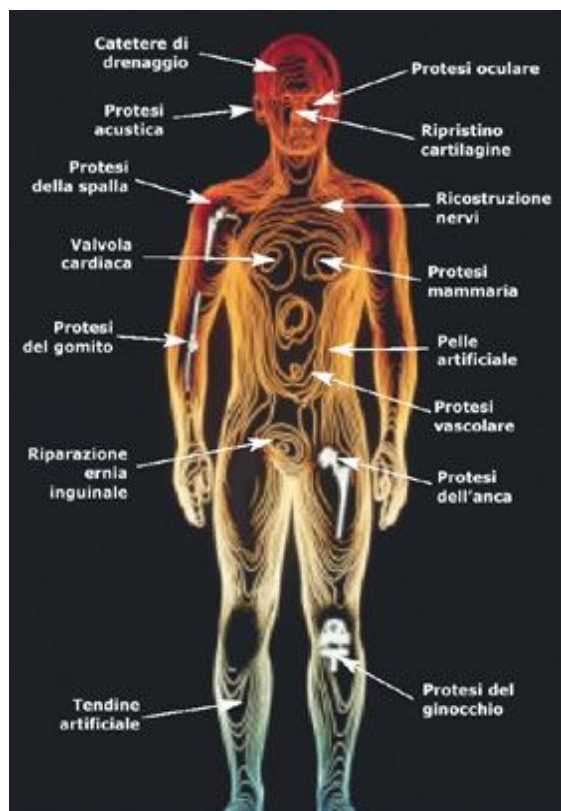


Fig.3.1 Esempi di dispositivi medici

L'impiego dei biomateriali spazia dagli impianti permanenti o protesi, a dispositivi che sono a contatto con il corpo umano per un periodo di tempo limitato (ad esempio i dispositivi monouso utilizzati durante gli interventi chirurgici).

Alcuni biomateriali possono essere utilizzati identicamente per qualsiasi paziente ne abbia necessità, altri invece devono essere realizzati per il singolo caso clinico con forma, dimensioni e caratteristiche individuali; questo aumenta la difficoltà della progettazione e della scelta dei materiali. Le prestazioni dei materiali impiegati in campo medico sono valutate in base alla loro biofunzionalità e biocompatibilità. La biofunzionalità si riferisce alle proprietà che un dispositivo deve avere per riprodurre una determinata funzione dal punto di vista fisico e meccanico; la biocompatibilità, invece, alla capacità del dispositivo di continuare a svolgere quella determinata funzione durante tutta la vita utile dell'impianto ed è strettamente connessa alle interazioni tra i biomateriali ed i tessuti con cui vengono a contatto. Vari studi hanno dimostrato che l'impiego di materiali inerti, che non innescano cioè alcuna reazione nell'organismo ospite, né di rifiuto né di riconoscimento, non ha portato a buoni risultati. Nessun dispositivo che sia tollerato passivamente dall'organismo e non stimoli un'incorporazione ed un riconoscimento, può assicurare la stabilità delle sue prestazioni nel lungo periodo. Gli studi più recenti sono pertanto rivolti all'impiego di materiali bioattivi. I casi principali che richiedono l'applicazione di un dispositivo medico sono:

- Gravi difetti congeniti che danno luogo ad insufficienze funzionali;
- Difetti dello sviluppo con conseguenze funzionali;
- Patologie che causano danni irreversibili ai tessuti;
- Atrofia tessutale o graduale mancanza di rigenerazione dei tessuti;
- Tumori che necessitano di una rimozione chirurgica;
- Sostegno ai tessuti durante la cicatrizzazione;
- Rilascio di farmaci in maniera controllata;
- Difetti estetici.

Le principali funzioni richieste ai biomateriali sono pertanto le seguenti:

- **Trasmissione del carico e distribuzione dello sforzo.**

Il dispositivo impiegato come protesi strutturale deve interferire il meno possibile nella trasmissione dei carichi. Nella progettazione del materiale vanno considerati, oltre alle proprietà meccaniche statiche, anche il comportamento a fatica, la resistenza allo scorrimento plastico (creep), le proprietà meccaniche dinamiche e la resistenza alla frattura.

- **Capacità articolare.**

I materiali utilizzati nelle sostituzioni parziali o totali di un'articolazione devono consentire il corretto movimento, avere un basso coefficiente d'attrito ed alta resistenza all'usura.

- **Controllo del flusso sanguigno.**

E' molto importante la corretta progettazione di dispositivi che riproducano il pompaggio del sangue, servano come condotti per il flusso sanguigno e ne controllino la unidirezionalità.

- **Riempimento di cavità.**

Tale funzione è richiesta per garantire il mantenimento delle caratteristiche funzionali delle parti del corpo coinvolte da una eventuale rimozione di tessuto.

- **Generazione ed applicazione di stimoli elettrici.**

Il sistema nervoso, attraverso la trasmissione d'impulsi elettrici, controlla molte funzioni del corpo umano. I dispositivi medici impiantabili che ripristinano o sostituiscono tali funzioni devono garantire, pertanto, il processo di trasmissione degli impulsi.

- **Correzione della funzione visiva.**

I dispositivi più usati in questo ambito sono le lenti a contatto.

- **Correzione della funzione uditiva.**

Le protesi acustiche sono dispositivi elettroacustici che s'interfacciano con il sistema nervoso.

- **Distribuzione di farmaci o altre sostanze.**

E' in continuo sviluppo l'utilizzo di biomateriali per il rilascio controllato di farmaci ad organi bersaglio.

- **Rigenerazione guidata dei tessuti.**

Tale funzione è principalmente di natura biologica ed è molto complessa anche perché implica processi metabolici.

Nella maggior parte dei casi la funzionalità meccanica e fisica si riesce ad ottenere grazie all'utilizzo dei materiali disponibili dai primi anni '90.

La causa principale dell'insuccesso clinico dei sistemi protesici risiede nella incompatibilità biologica tra questi ultimi e i tessuti viventi. Le interazioni biomateriale-tessuto possono dar luogo a processi degradativi nei materiali ed a reazioni d'intolleranza nell'organismo, specialmente per i componenti destinati ad operare per tempi lunghi in ambienti corrosivi e sotto l'azione di carichi ciclici. La compatibilità biologica è funzione dei seguenti fattori:

- Proprietà dei materiali (proprietà chimiche, rugosità, energia e carica superficiale, proprietà dei prodotti di degradazione, ecc.);
- Caratteristiche dei dispositivi impiantati (dimensioni, forma, rigidità, ecc.);
- Condizioni dell'organismo ospite (tipo di tessuto, luogo d'impianto, età, sesso, condizioni generali di salute, regime farmaceutico, ecc.);
- Tecnica chirurgica.

Due sono le caratteristiche principali che vanno considerate nella valutazione della biocompatibilità di un materiale: la resistenza del materiale ai processi di degradazione e gli effetti che i prodotti di tali processi hanno sui tessuti. La biocompatibilità di un materiale non va intesa solo in riferimento alla sua sicurezza biologica, ma è relativa anche alle caratteristiche chimico-fisiche ed alle proprietà meccaniche del materiale e deve pertanto essere controllata durante l'intero ciclo produttivo, dalla fase di progettazione a quella di sterilizzazione, dall'approvvigionamento delle materie prime alla realizzazione finale del prodotto. I fallimenti dei dispositivi impiantati possono essere ricondotti nella maggior parte dei casi ad una progettazione o ad un processo di lavorazione non adeguato, a tecniche chirurgiche improprie o ad una scelta sbagliata dei materiali.

3.2 Interazioni materiale-tessuto

I materiali ceramici, per impieghi biomedici, si classificano usualmente tenendo conto dell'interazione che ci può essere con l'ambiente fisiologico ottenendo due categorie (Tab.3.1) :

1. Inerti;
2. Attivi.

I materiali inerti non subiscono alterazioni chimiche in presenza di fluidi biologici, un esempio è senz'altro l'allumina (Al_2O_3), importante per applicazioni biomediche grazie alle sue proprietà meccaniche (rigidità e durezza) e chimiche (resistenza a quasi tutti gli ambienti). Nella sostituzione di tessuti duri in ortopedia ed odontoiatria la sua inerzia evita fenomeni di infiammazione e conseguente "scollamento" della protesi rispetto al tessuto circostante, favorendo l'osteointegrazione.

I materiali attivi inducono nei tessuti biologici una risposta attivando processi chimici e biologici all'interfaccia. A tale classe appartengono i materiali bioassorbibili e quelli bioattivi, i primi sono quei materiali che in contatto con il fluido corporeo si degradano venendo gradualmente rimpiazzati dalla crescita del tessuto circostante. I secondi, quelli bioattivi, sono materiali in grado di attivare una risposta biologica all'interfaccia con formazione di un legame chimico tra il materiale impiantato ed il tessuto circostante. In alcuni casi, la creazione di questo legame è promossa dalla formazione di uno strato superficiale di idrossiapatite, che per struttura e composizione è simile a quella presente nel sistema biologico vivente.

Tab.3.1 Interazioni tipiche tra materiali e tessuti.

Influenza sui tessuti	Risposta tipica(stabilità chimica)	Risposta tipica dei tessuti	Compatibilità
Attivo	Lisciviazione e deposizione delle componenti, variazione nella composizione e della struttura superficiale. Bioattività Instabilità chimica: biorisassorbimento, biodegradazione.	Coagulazione del sangue, proteine denaturate, tessuto malfunzionante, forte infiammazione, allergia (es:ipersensibilità al nichel) Stimolazione della generazione di tessuti e proliferazione cellulare; adesione cellulare, formazione di legami tra materiale e tessuto, deposizione di apatite.	Tossico. Biologicamente attivo, biocompatibile (biocompatibilità positiva)
Inerte	Nessuna interazione: inerte	Riconoscimento di sostanze estranee, formazione di tessuti fibromi (incapsulamento)	Non tossico, bioinerte, biotollerante (biocompatibilità passiva)

Un sistema bioattivo o bioassorbibile riproduce almeno in parte, la struttura e le funzioni biologiche della Matrice Extracellulare (ECM) [22, 23]. Pertanto deve:

- svolgere funzione di supporto meccanico;
- consentire la diffusione di nutrienti per il metabolismo delle cellule;
- creare uno spazio fisico per la formazione del nuovo tessuto;
- promuovere e regolare l'adesione, la differenziazione, la proliferazione e l'apoptosi cellulare.

La sostanziale differenza di comportamento tra i materiali inerti e quelli attivi si riflette nel diverso tipo di interfaccia che si stabilisce tra la protesi ed il tessuto circostante. Negli inerti si crea una capsula fibrosa tra il materiale protesico ed il tessuto circostante con conseguenti problemi sul tipo di ancoraggio che nel tempo potrebbe risultare instabile causando problemi di scollamento. Nei materiali attivi bioassorbibili e bioattivi, l'integrazione dell'impianto è totale. Per i primi la degradazione è accompagnata da una sostituzione del tessuto vivente, per i secondi, la presenza di macro-molecole bioattive (fattori di crescita e differenziazione cellulare) o la formazione di uno strato superficiale di idrossiapatite, di composizione e struttura simile a quella del sistema biologico vivente, comporta il totale riconoscimento da parte dell'organismo ospite, consentendo sulla superficie dello strato di idrossiapatite formatosi la

proliferazione delle cellule del tessuto ospite, anziché dei fibroblasti, come avviene per i materiali inerti.

3.3 Ceramiche bioattive

Larry L. Hench fu il primo agli inizi degli anni '70, ad osservare, attraverso esperimenti in vitro, la bioattività di vetri e vetroceramici contenenti SiO_2 , NaO , CaO e P_2O_5 per un certo intervallo di composizioni [24, 25].

Successivamente è stato dimostrato che i vetri del sistema ternario $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$, nonché alcuni del sistema binario CaO-SiO_2 anche in assenza di P_2O_5 mostrano proprietà bioattive.

Per bioattività si intende la capacità di un materiale di indurre nei tessuti viventi una risposta attivando una serie di processi chimici e biologici all'interfaccia tra la superficie del materiale stesso e il tessuto circostante, portando alla formazione di un vero e proprio legame chimico.

La formazione del legame chimico tra un materiale bioattivo e l'osso avviene in seguito alla modifica superficiale dell'impianto. Quando quest'ultimo entra in contatto con il plasma sanguigno circostante sulla superficie si forma, infatti, uno strato biologicamente attivo di idrossiapatite carbonata (HCA).

Lo strato di HCA che si forma sugli impianti bioattivi è simile sia dal punto di vista chimico che strutturale alla fase minerale presente nell'osso (idrossiapatite naturale). Esso, pertanto, consente la proliferazione degli osteoblasti, preferenzialmente a quella dei fibroblasti, permettendo così che l'apatite dell'osso si leghi fortemente allo strato di apatite dell'impianto e cresca senza l'intervento di un tessuto fibroso che, invece, si forma se il materiale impiantato viene individuato dal corpo come estraneo e di conseguenza isolato dall'ambiente circostante.

Tutti gli impianti bioattivi richiedono un periodo di incubazione prima che l'osso proliferi e si leghi. Affinché il materiale sia bioattivo e si formi un legame interfacciale, la durata dell'intero processo di reazione deve combinarsi con il tempo di biomineralizzazione che normalmente occorre in vivo. Se le reazioni di

superficie sono troppo rapide, l'impianto è assorbibile; se le reazioni di superficie sono troppo lente, l'impianto non è bioattivo.

Per definire la qualità di un materiale bioattivo è importante sapere sia qual è la sua bioattività, cioè la sua capacità di provocare specifiche reazioni fisiologiche, sia valutare la biocompatibilità, ovvero assicurarsi che esso non determini nei tessuti con cui viene a contatto infiammazioni, effetti allergici o cancerogeni. Tuttavia, tali materiali non devono mostrare un'eccessiva bioattività [26]. Una crescita eccessivamente rapida di tessuto osseo, infatti, comporta uno sviluppo caotico delle parti ossee, con formazioni di callosità, di cavità e di strutture non ben interconnesse tra loro. Alla lunga tale situazione determina l'insorgere di infezioni, nonché un indebolimento all'interfaccia per una mancata capacità rigenerativa. Quando un materiale viene impiantato si possono avere due tipi di risposta con il tessuto circostante. Un'interazione extracellulare e un'interazione intracellulare. La prima dipende dalle caratteristiche del materiale impiantato, come la porosità superficiale e la carica negativa, che nei vetri silicatici può essere dovuta alla presenza di gruppi silanoli, in particolare è stato dimostrato che quest'ultima gioca un ruolo importante nell'adsorbimento di proteine e collagene. L'interazione intracellulare è legata invece alla quantità di silice solubile rilasciata dalla superficie dell'impianto. Si ritiene che essa sia coinvolta nella riparazione dei tessuti e nell'osteogenesi, in sua presenza l'osso cresce rapidamente.

I materiali bioattivi sono classificati in due tipi:

- Classe A: Materiali Osteoproduttivi. L'osteoproduzione è stata definita da Wilson come il processo attraverso il quale una superficie bioattiva è colonizzata da cellule staminali osteogeniche che si trovano libere nell'ambiente in cui il materiale viene impiantato. I materiali appartenenti a tale classe generano una risposta sia intracellulare che extracellulare all'interfaccia, pertanto i vetri bioattivi di Classe A possono formare legami sia con l'osso che con i tessuti molli.
- Classe B: Materiali Osteoconduttivi. Un materiale osteoconduttivo forma semplicemente una interfaccia biocompatibile lungo la quale l'osso può migrare. La bioattività osteoconduttiva si ha quando il materiale causa una risposta all'interfaccia solo extracellulare [27].

Uno dei primi materiali bioattivi utilizzati è stato il Bioglass 45S5, un vetroceramico composto da:

SiO_2 - Na_2O - CaO - P_2O_5 . Caratteristica peculiare del Bioglass è la velocità con cui si forma lo strato di idrossiapatite carbonata, entro poche ore dall'innesto in vivo [28].

In tabella 3.2 vengono riportate le composizioni di materiali bioattivi oggi in uso [29].

Tab.3.2 Composizioni chimica di materiali bioattivi

	Bioglass	S53P4	Ceravital	Cerabon A-W	Ilmaplant	Bioverit
Composizione (%peso)						
Na_2O	24.5	23	5-10	0	4.6	3-8
K_2O	0		0.5-3.0	0	0.2	3-8
MgO	0		2.5-5.0	4.6	2.8	2-21
CaO	24.5	20	30-35	44.7	31.9	10-34
Al_2O_3	0		0	0	0	8-15
SiO_2	45.0	53	40-50	34	44.3	19-54
P_2O_5	6.0	4	10-50	16.2	11.2	2-10
CaF_2	0			0.5	5.0	3.23
B_2O_3	0	0				

I differenti tempi richiesti per la formazione del legame con il tessuto circostante dipendono fortemente dalla composizione stessa degli impianti bioattivi.

Velocità più elevate si hanno per i vetri bioattivi contenenti il 45-52% in peso di SiO_2 : dai cinque ai dieci giorni. Vetri e vetroceramici contenenti il 55-60% in peso di silice richiedono lunghi tempi per la formazione del legame con l'osso e non formano legami con i tessuti molli. Infine vetri contenenti un elevato contenuto di silice (> 60% in peso) non risultano bioattivi, pertanto, non si ha la formazione di alcun legame né con l'osso né con i tessuti molli, ma si forma un tessuto fibroso non aderente all'interfaccia.

Le reazioni che avvengono sulla superficie di un materiale vetroso bioattivo e che portano alla formazione di un legame chimico con il tessuto osseo sono le seguenti [29]:

STADIO I

Reazione di idrolisi superficiale, con scambio di ioni alcalini e/o alcalino - terrosi con ioni idrogeno forniti dall'acqua e formazione di gruppi silanologici. Tale reazione avviene per valori di pH pari a 7.4. Per un vetro contenente calcio si ha:



questo stadio è controllato dalla diffusione di ioni e la quantità di ioni estratti varia con la radice quadrata del tempo. Gli ioni OH^- prodotti in questo stadio portano ad un aumento di pH fino a valori prossimi a 10 che determinano un attacco alla struttura silicatica nello Stadio II.

STADIO II

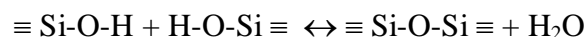
Rottura dei legami silossanici Si-O-Si e formazione di gruppi silanologici Si-OH nello strato superficiale, all'interfaccia materiale – soluzione:



Questo stadio avviene per valori di pH maggiori di 9 ed è controllato da una reazione interfacciale che presenta una dipendenza della velocità lineare con il tempo. Si verifica quindi una perdita di silice solubile nella forma di $\text{Si}(\text{OH})_4$.

STADIO III

Formazione di uno strato ricco in gel di silice per reazione di policondensazione tra i silanoli prossimi alla superficie. La velocità di questa reazione è quasi costante:



Il reticolo che si forma ha una struttura diversa da quella presente nel cuore del materiale, infatti esso risulta idratato ed ha tutte le caratteristiche di un gel.

STADIO IV

Migrazione di gruppi Ca^{2+} e PO_4^{3-} dalla soluzione verso la superficie attraverso lo strato ricco di silice con formazione di un film amorfo ricco di $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$.

STADIO V

Cristallizzazione del film amorfo per incorporazione di anioni dalla soluzione (OH^- , CO_3^{2-} , F^-) con formazione di uno strato misto di idrossiapatite carbonata e fluorapatite.

STADIO VI

Adsorbimento di molecole biologiche nello strato di HCA.

STADIO VII

Azione dei macrofagi.

STADIO VIII

Adesione delle cellule staminali.

STADIO IX

Differenziazione delle cellule staminali.

STADIO X

Generazione della matrice.

STADIO XI

Cristallizzazione della matrice.

I tempi di nucleazione e di accrescimento variano a seconda del materiale bioattivo. Si ritiene che i gruppi silanolic catalizzino la formazione di nuclei di HCA come riportato in Fig.3.2.

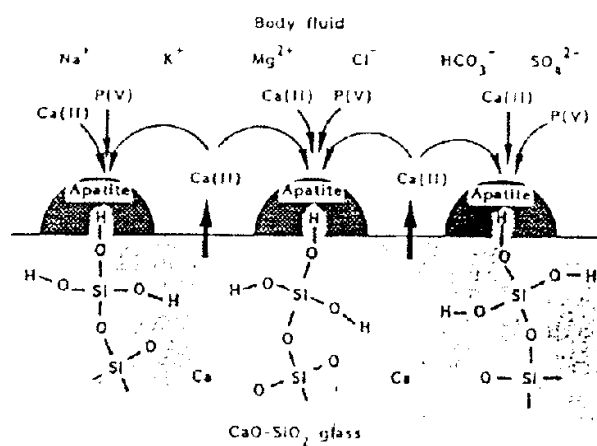


Fig.3.2 Rappresentazione schematica della nucleazione di apatite sulla superficie del vetro CaO-SiO_2

In Fig.3.3 vengono riportate le cinetiche di formazione del legame all'interfaccia per alcuni materiali.

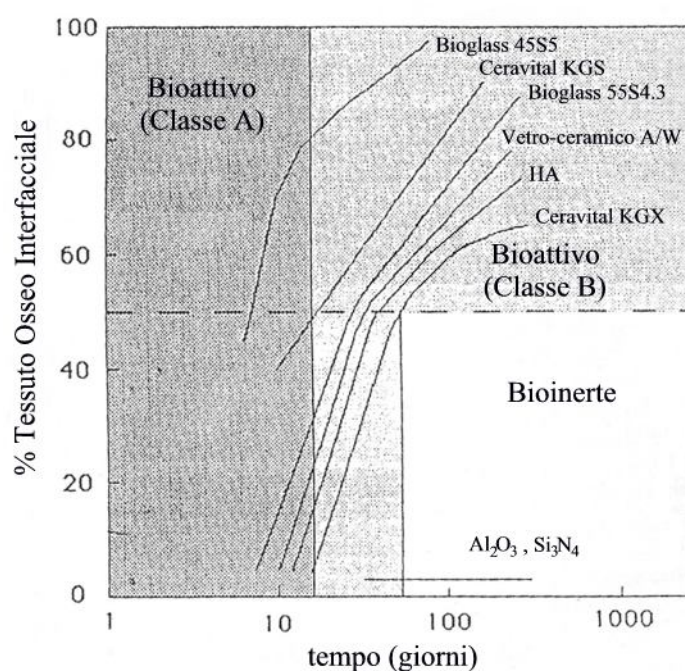


Fig.3.3 Dipendenza dal tempo della formazione del legame all'interfaccia di vari materiali impiantati

In particolare, la bioattività di un materiale può essere rappresentata dall'indice di bioattività IB definito come l'inverso del tempo che occorre affinché più del 50% dell'interfaccia impianto- tessuto risulti legata [29]:

$$I_B = 100/t_{0,5 \text{ bb}}$$

Nella tabella 3.3 vengono riportati i valori dell'Indice di Bioattività, misurato in vivo, per alcuni materiali bioattivi.

Tab. 3.3 Indice di Bioattività per alcuni Materiali

Bioceramici	I _B
45S5 Bioglass	12,5
Ceravital	5,6
55S4.3 Bioglass	3,17
Vetroceramico A/W	3,2
HA	3,1
Ceravital KGX, KGX	2,3
Al ₂ O ₃	0

Nei vetri caratterizzati da un' elevata bioattività, $I_B=12$, le prime cinque reazioni del meccanismo sopra descritto avvengono rapidamente, pertanto, tali materiali risultano sia osteoconduttivi che osteoproduttivi. Ad esempio, nel caso del Bioglass 45S5, occorrono solo tre ore affinché si formi lo strato cristallino di HCA sulla superficie del materiale.

Al contrario, per composizioni vetrose con livelli di bioattività intermedi, $3 < I_B < 6$, e che formano un legame solo con il tessuto osseo occorrono due o tre giorni.

Infine, i materiali che sono considerati non bioattivi reagiscono formando la strato di idrossiapatite in tempi che vanno dalle tre alle quattro settimane.

Il diagramma di Fig.3.4 riporta la dipendenza della bioattività dalla composizione chimica per un sistema vetroso costituito da Na_2O , CaO , e SiO_2 con un contenuto di P_2O_5 costante pari al 6% in peso. Al centro del diagramma si trovano le composizioni vetrose di Classe A e Classe B, rispettivamente vetri osteoproduttivi e osteoconduttivi, nella regione C si trovano le composizioni vetrose che formano superfici bioinerti, nella regione D i materiali riassorbibili.

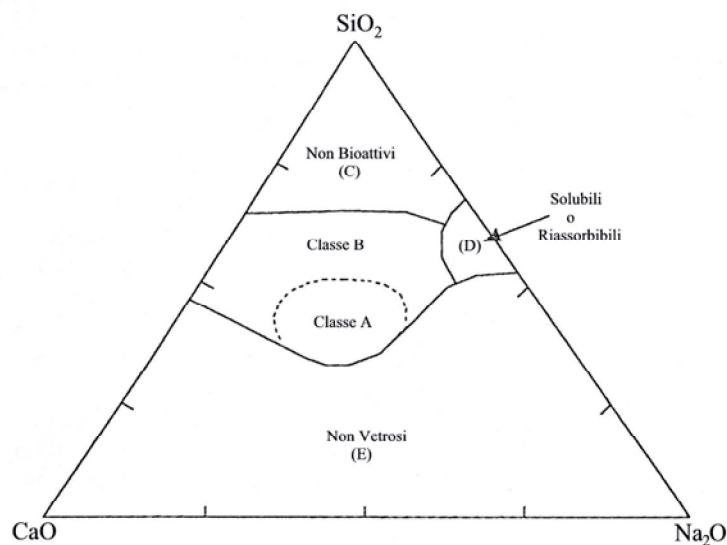


Fig.3.4 Diagramma ternario $\text{CaO-SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}$ che mostra l'intervallo di composizione in cui i vetri risultano bioattivi

L'intervallo di composizione entro il quale il vetro i sistemi vetrosi costituiti da $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ danno una risposta bioattiva [24] è riportato nel seguente diagramma.

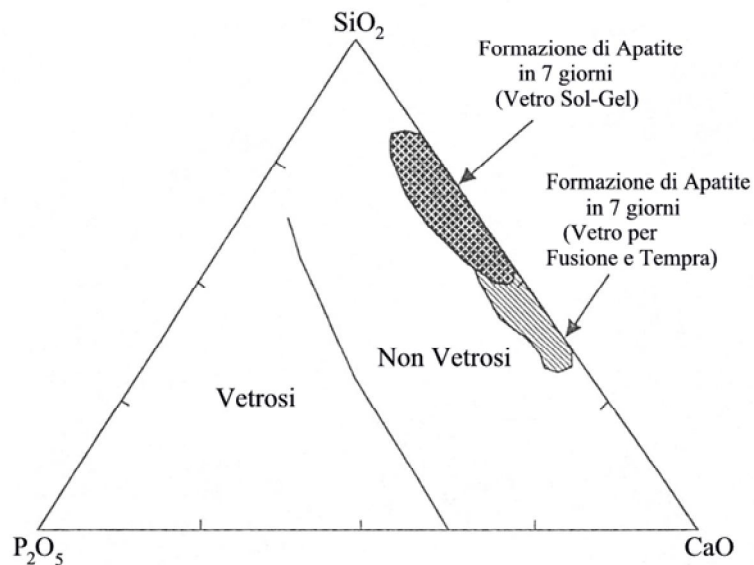


Fig.3.5 Diagramma ternario di un vetro $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ che mostrale composizioni per le quali si ha formazione di apatite.

L'ampiezza di questo intervallo può essere modificata variando la tecnica di produzione del vetro, infatti, esso risulta più ampio se il vetro invece che essere preparato tramite tecnica tradizionale di fusione e tempra, viene ottenuto attraverso il processo sol-gel.

Per vetri preparati per fusione e tempra il limite superiore di contenuto di silice è del 66%, mentre per i vetri ottenuti tramite processo sol-gel si arriva fino ad un contenuto massimo del 88%.

Anche la cinetica di formazione dello strato di idrossiapatite carbonata risulta sensibile alla tecnica di produzione del vetro. Infatti, vetri ottenuti per fusione, aventi un contenuto di silice pari al 55%, richiedono tempi maggiori per la formazione di uno strato cristallino di HCA rispetto ai corrispondenti vetri ottenuti tramite sol-gel. Tali differenze possono essere giustificate considerando la maggiore concentrazione dei silanoli presenti sulla superficie dei vetri ottenuti da gel e la presenza di pori di dimensione nanometriche nelle polveri del campione stesso [29].

3.4 Polimeri in medicina

Numerosi polimeri vengono attualmente impiegati nei dispositivi medici.

I principali vantaggi che i polimeri presentano rispetto alle altre classi di materiali sono una maggiore bio-compatibilità, la possibilità di modificarne ampiamente composizione e proprietà fisico-meccaniche, bassi coefficienti di attrito, facile processabilità e lavorabilità anche in forme e strutture complesse, possibilità di modificarne chimicamente e/o fisicamente la superficie, possibilità di immobilizzare cellule o bio-molecole al loro interno o sulla superficie. Gli svantaggi principali sono la presenza di sostanze che possono essere rilasciate nell'organismo (monomeri, catalizzatori, additivi, ecc.), le basse proprietà meccaniche e, in alcuni casi, la difficoltà di sterilizzazione.

Tab.3.4 Esempi di polimeri per applicazioni biomediche

Polimero	Sigla	Principali applicazioni
Acido poliglicolico	PGA	Suture biodegradabili, placche e chiodi intramidollari, placche di frattura degradabili
Acido polilattico	PLA	Placche e chiodi intramidollari, legamento artificiali, placche di frattura degradabili, somministrazione controllata di farmaci
Copolimeri Butadiene-Stirene	BS	Articoli monouso, imballaggi
Copolimeri Stirene-Acrilonitrile	SAN	Aspiratori per sangue, componenti di emodializzatori
Poliacrilonitrile	PAN	Membrane per emodialisi
Poliammidi		Suture
Policarbonato	PC	Membrane per ossigenatori ed emodialisi, linee ematiche
Polidrossietilmetacrilato	PHEMA	Lenti a contatto, legamenti artificiali
Polietilene	PE; LDPE	Film, imballaggi, cateteri, tubi connettori, somministrazione controllata di farmaci
Polietilene (pm > 2000000)	UHMWPE	Superfici articolari, fibre per compositi, placche ortopediche, rivestimenti steli femorali
Polieterilenteftalato	PET	Protesi vascolari, anelli di sutura, suture, passaggi transcutanei, componenti di protesi valvolari, componenti di assistenza cardiaca
Polimetilmetacrilato	PMMA	Cemento osseo, lenti a contatto, lenti intraoculari, membrane per emodialisi, materiali dentari
Polipropilene	PP	Imballaggi sterili, siringhe, connettori, membrane per ossigenatori, fili di sutura, anse di supporto lenti intraoculari
Polisolfone		Membrane per ossigenatori ed emodialisi
Politetrafluoroetilene	PTFE	Protesi vascolari, componenti di protesi valvolari, legamenti artificiali, rivestimenti
Poliuretani	PURs	Cateteri, cannule, tubi endotracheali, protesi valvolari, membrane per emodialisi, sacche ventricolari, rivestimenti emocompatibili, dispositivi di assistenza cardiaca, somministrazione controllata di farmaci, protesi vascolari
Polivinilcloruro	PVC	Sacche per sangue, tubi indotracheali, guanti monouso, cateteri, accessori monouso
Siliconi		Cateteri, drenaggi, membrane, pelle artificiale, impianti per chirurgia plastica, protesi vascolari, protesi tracheali, rivestimenti, infusori, componenti di protesi valvolari

Le proprietà finali del dispositivo dipendono sia dalla struttura molecolare intrinseca del polimero che dai processi chimici e fisici a cui è sottoposto e possono essere ampiamente manipolate intervenendo sulle condizioni operative di tali processi e sulla reazione di polimerizzazione.

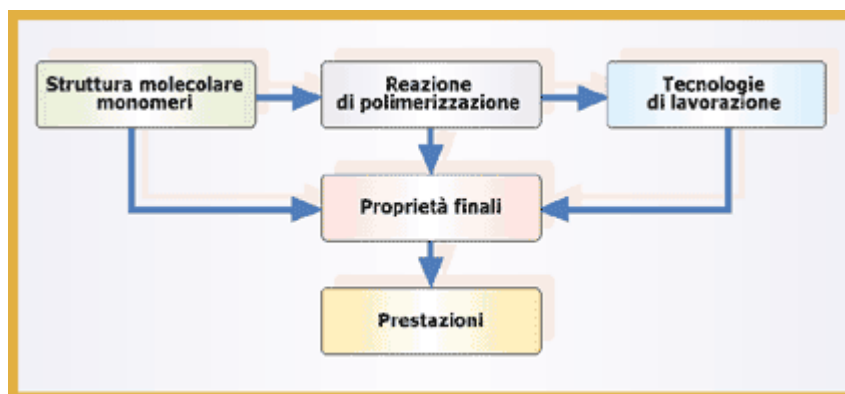


Fig.3.6 Relazione tra struttura e proprietà

Vengono utilizzati sia polimeri naturali (ad esempio collagene, cellulosa), che artificiali (modificati chimicamente dall'uomo) e sintetici (ottenuti per sintesi chimica). La struttura, la composizione e le caratteristiche della zona superficiale del materiale polimerico impiantato, che si trova a diretto contatto con i fluidi ed i tessuti corporei, determinano la risposta biologica dell'organismo ospite perché sono responsabili della trasmissione delle sollecitazioni, dell'adesione, dell'attrito, dell'abrasione, della permeabilità a gas e a liquidi, della compatibilità con l'ambiente organico corrosivo circostante, ecc. Nella soluzione ottimale il materiale ed il tessuto dovrebbero interagire nel modo più appropriato possibile per massimizzare l'efficace incorporazione del materiale nel relativo tessuto e per assicurare, di conseguenza, la stabilità. Sono stati studiati, quindi, diversi metodi per modificare la superficie dei polimeri utilizzati in dispositivi medici per ottimizzarne le interazioni specifiche con i tessuti dell'organismo ospite, e quindi la bio-compatibilità, ma lasciando inalterate le proprietà meccaniche e la funzionalità del dispositivo.

3.5 Idrogeli

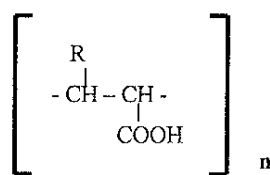
Una categoria di polimeri che assume un ruolo di particolare rilievo nell'ambito dei bio-materiali, è la categoria degli Idrogeli. Questi sistemi che prendono il nome di xerogel allo stato secco e di idrogeli allo stato idratato sono costituiti da catene polimeriche unite a costituire un network, all'interno di tali maglie essi

hanno la capacità di incamerare acqua o altri liquidi organici fino a raggiungere un volume 400 volte superiore rispetto a quello assunto allo stato secco. Le catene di base sono costituite da polimeri idrofili, i quali opportunamente reticolati diventano insolubili in acqua, l'agente reticolante quindi assume un ruolo di grande importanza poiché dà vita a legami non idrolizzabili e conferisce al polimero stesso diverse proprietà.

Una prima classificazione degli idrogeli può essere effettuata in relazione alla loro struttura chimico- molecolare distinguendosi in:

- Omopolimeri, reticoli ottenuti da un solo tipo di unità monometrica di tipo idrofila;
- Copolimeri, ottenuti dalla reticolazione di due unità monometriche una delle quali deve avere proprietà idrofile.

Molti di questi polimeri di base sono naturali o semisintetici, ma molti altri sono prodotti di sintesi come ad esempio i “*metacrilati*” che derivano dall'acido metacrilico e si presentano come lunghe catene carboniose.



Appartengono alla classe degli idrogeli i polielettroliti, ossia polimeri contenenti un'alta concentrazione di gruppi ionizzabili lungo la catena lineare.

Considerando la natura dei gruppi collegati alla catena lineare del polimero i polielettroliti si distinguono in:

- polielettroliti anionici;
- polielettroliti cationici;
- polielettroliti misti.

Quando si inseriscono delle catene polimeriche all'interno di un mezzo acquoso, i gruppi polari (di solito gruppi carbossilici o sulfonici) collegati alla catena lineare, ionizzano e sviluppano centri di carica all'interno del reticolo polimerico generando forze elettrostatiche di natura repulsiva che possono produrre un rigonfiamento del polimero stesso.

Gli idrogeli si originano da xerogel costituiti da catene idrofiliche in grado di captare al loro interno elevatissime quantità di acqua senza solubilizzare, tale fenomeno è noto come fenomeno dello swelling.

Attraverso tale fenomeno il polimero di base, assorbe acqua e passa dallo stato di xerogel allo stato di idrogel. Questo meccanismo è reversibile, in quanto mediante essiccazione l'idrogel ritorna allo stato di xerogel. Lo swelling si presenta quindi come un fenomeno di equilibrio dinamico.

Durante lo stato di xerogel le catene macromolecolari, opportunamente reticolate, vanno a formare delle maglie, che chiaramente non possedendo acqua, formano una struttura rigida. Il polimero sarà sicuramente amorfo in quanto la reticolazione impedisce l'organizzazione in strutture cristalline, quindi a temperatura ambiente avremo una struttura di tipo vetroso con una consistenza piuttosto rigida.

Durante il fenomeno dell'assorbimento, le molecole di acqua si vanno ad interporre nelle maglie formando l'idrogel. La quantità di acqua che penetra all'interno dell'idrogel determina un allungamento delle maglie fino a quando le forze di tensione delle stesse equilibrano la tendenza dell'acqua ad entrare all'interno del polimero.

Quindi ponendo uno xerogel in acqua si avrà un rigonfiamento che terminerà nel momento in cui le forze di trazione equilibrano la forza spingente dell'acqua all'interno della maglia tridimensionale (fenomeno osmotico).

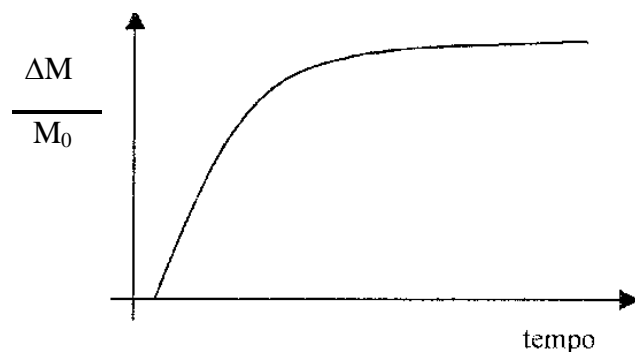
Esiste una posizione di equilibrio, caratteristica intrinseca di ogni polimero, dipendente della struttura chimica del polimero stesso.

Tale posizione di equilibrio verrà espressa attraverso una "percentuale di swelling", che rappresenta la quantità di acqua assorbita, espressa in grammi, rispetto al peso totale, sempre espresso in grammi, del polimero in forma di xerogel.

Il fenomeno dell'assorbimento di acqua, non avviene in maniera repentina, ma secondo una cinetica.

In laboratorio in genere per studiare la cinetica di swelling si pone in acqua uno xerogel e in tempi determinati si pesa il campione, quindi per differenza rispetto al peso iniziale si ottiene la quantità di acqua assorbita dall'idrogel.

I dati ottenuti vengono diagrammati rispetto al tempo ottenendo curve del tipo:



La cinetica di swelling e il rapporto di swelling dipendono dalle caratteristiche del polimero di base, in particolare a seconda della trazione operata dalle catene.

E' ovvio che affinché l'acqua penetri nel polimero vetroso è necessario vincere le interazioni reciproche tra le catene e stabilire delle nuove interazioni che non saranno più inter-catena, ma tra catena e molecola d'acqua, per cui sarà necessario del tempo per vincere queste interazioni.

Tanto più forti saranno le interazioni tanto più lenta sarà la cinetica di swelling, il tempo necessario al raggiungimento del punto di equilibrio prende il nome di tempo caratteristico di swelling.

Una caratteristica estremamente importante degli idrogeli è la “densità di reticolazione”.

La quantità di agente reticolante determina l'ampiezza delle maglie in cui viene ad alloggiare l'acqua assorbita dagli xerogel, maggiore è la quantità di reticolante minore sarà tale l'ampiezza (mesh size). Regolando la mesh size, è possibile regolare la quantità di acqua che può imbibire uno xerogel.

In una maglia più piccola la quantità di acqua che il polimero può assorbire è minore rispetto ad una maglia più grande, se ne deduce che un polimero più reticolato rigonfia meno rispetto ad uno meno reticolato.

Quindi il grado di reticolazione e di conseguenza l'ampiezza della maglia regolano l'equilibrio di swelling.

Nello stato di xerogel le catene sono ripiegate le une sulle altre, cioè sono in qualche modo attorcigliate. Quando invece entra l'acqua nel sistema, le catene si spiegano e il polimero si gonfia.

Tale fenomeno viene chiamato “*relaxation*” o rilassamento delle catene, e determina un aumento della mobilità delle macromolecole. Si passa quindi da un

sistema dalla consistenza piuttosto rigida ad uno che presenta una grande flessibilità.

La capacità di rigonfiarsi da parte degli idrogeli, una volta a contatto con l'acqua, risulta essere una caratteristica molto importante anche perché, il fluido può essere usato come veicolo per il trasporto di specifiche sostanze all'interno del polimero stesso.

La crescita ed il perfezionamento di tali materiali è stata nell'ultimo ventennio considerevole e costante ed ha avuto importanti ricadute cliniche in tutte le discipline mediche ed in particolare in ortopedia, in chirurgia cardiovascolare ed in odontoiatria.

3.6 Nanocompositi e ibridi organo/inorganici bioattivi

L'approccio "bio-inspired" è di sicuro il più promettente per la realizzazione di biomateriali con prestazioni di gran lunga superiori a quelli attualmente in uso. Ciò spiega il crescente interesse verso la progettazione di materiali ibridi nano strutturati e nanocompositi.

La progettazione di questi ultimi su scala molecolare e supramolecolare, consente un'accurata selezione dei gruppi attivi, un'appropriata dimensione dei domini e del rapporto quantitativo dei componenti. Tutto ciò garantisce una modulazione delle proprietà chimico-fisiche e biologiche del biomateriale [31, 32].

Sebbene nella categoria dei materiali ibridi rientrano anche substrati metallici rivestiti con strati di molecole biologicamente o biochimicamente attive, i sistemi più studiati sono costituiti da una componente organica polimerica e da una inorganica, ceramica o metallica.

La fase polimerica può essere un polimero naturale (alginato, chitosano, collagene etc.) o sintetico (esteri alifatici saturi, come l'acido polilattico e il policaprolattone, polipropilene fumarato, pHEMA etc.).

Polimeri naturali.

Presentano un'organizzazione strutturale molto simile a quella dei tessuti da rigenerare, ma possono scatenare una reazione immunitaria cronica e se di origine animale, essere portatori di agenti patogeni. Inoltre, in quelli bioassorbibili

il processo di degradazione è legato all'attività enzimatica e la sua cinetica varia da paziente a paziente.

Polimeri sintetici

Consentono di modulare forma, composizione e peso molecolare, riducendo anche i rischi di immunogenicità, immediata e tardiva. La degradazione di quelli bioassorbibili, inoltre, è determinata principalmente da reazioni di idrolisi, la cui cinetica è indipendente dal soggetto ospitante.

Essi pertanto rappresentano circa il 45% del totale dei materiali impiegati in ambito biomedico, in virtù delle ottime proprietà di biocompatibilità, biodegradabilità e processabilità

È importante comunque evidenziare una serie di limitazioni dei materiali organici di sintesi. Essi, infatti, possono degradare rilasciando prodotti di degradazione ad attività acida che, in elevate concentrazioni, portano alla formazione di processi infiammatori nell'organismo ospite. Questo problema è particolarmente delicato in applicazioni dove la scarsa vascolarizzazione del tessuto impedisce un rapido ripristino delle normali condizioni fisiologiche.

La gran parte dei materiali polimerici è biocompatibile, ma non bioattiva. Pertanto nasce l'esigenza di modificarli al fine di promuovere i processi di adesione, proliferazione e biosintesi cellulare. Tale obiettivo può essere raggiunto impiegando molecole biologicamente attive e/o disperdendo nella matrice una fase ceramica bioattiva.

I materiali compositi attualmente in uso in campo biomedico, non presentano proprietà meccaniche e biologiche confrontabili con quelle del tessuto in cui sono impiantati. L'inadeguatezza delle proprietà meccaniche è dovuta ad una scarsa stabilità dell'interfaccia tra la fase organica ed inorganica, per la mancanza di sensibili forze di interazione tra di esse.

La realizzazione di materiali caratterizzati da interazioni del primo o del secondo ordine (ibridi di classe I e II) tra la fase organica e inorganica, migliora le proprietà meccaniche.

Inoltre, la possibilità di controllare la struttura fino a livelli nanometrici consente di ottenere un'elevata superficie specifica, per la colonizzazione cellulare. Le dimensioni nanometriche dei loro costituenti,

3.7 Nanoparticelle funzionalizzate come vettori biologici

Il tumore è una delle principali cause di mortalità. Statistiche condotte negli Stati Uniti pongono il cancro al secondo posto nella graduatoria delle cause di decesso dopo le malattie cardiache. L'umanità paga un forte contributo annuo in termini di vite umane e di spese cliniche.

Sotto il nome di tumore si raggruppa una classe di malattie caratterizzate da un'incontrollata riproduzione e diffusione di alcune cellule dell'organismo. Chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale ed immunoterapia sono gli strumenti terapeutici tradizionalmente utilizzati per combattere questo male. La chirurgia è tra tutti il più valido anche se è applicabile solo ai tumori abbastanza grandi da poter essere individuati ed asportati ed inoltre, può portare ad un'accelerazione del processo di produzione di metastasi.

La chemioterapia può avvalersi oggi di numerosissimi farmaci molto efficaci, quali il paclitaxel o la doxorubicina, di cui è noto il meccanismo d'azione. Il limite di tali prodotti, spesso naturali, è nella loro reperibilità e nei problemi connessi con la somministrazione. La scoperta e lo sviluppo di vettori che ne consentano o agevolino la somministrazione in dosi clinicamente significative è importante quanto la stessa ricerca dei farmaci. Il corretto dosaggio dell'agente terapeutico determina il successo dell'intervento. L'obiettivo è il rilascio di farmaci di elevata efficacia che realizzino, nei tessuti d'interesse, concentrazioni abbastanza elevate per tempi sufficientemente lunghi. Poiché i farmaci anti-tumoralmente sono tossici per tutte le cellule, è auspicabile che i loro vettori siano capaci di riconoscere e penetrare in modo preferenziale quelle tumorali. Per ovviare ai noti fenomeni di resistenza ai farmaci, sarebbe opportuno che i vettori consentissero l'impiego di più farmaci.

Le nanotecnologie possono dare un contributo importante nella lotta a questo male spietato. I vettori nanometrici possono diffondere nei vasi sanguigni tumorali, di sezione compresa tra 380 e 780nm, accedere all'interstizio attraversando le pareti e di qui alle cellule tumorali. Inoltre, se dotati di un adeguato rivestimento superficiale, possono eludere il sistema immunitario e sopravvivere in ambiente biologico.

I sistemi maggiormente studiati sono di due tipi: nanoparticelle lipidiche (liposomi), e nanoparticelle polimeriche. Il principale vantaggio delle prime è la biocompatibilità laddove le seconde sono più stabili.

La stabilità dei liposomi può essere aumentata rivestendo la loro superficie di polietilenglicole (PEG) che ne migliora anche l'azione di "targeting".

Recente l'interesse è rivolto a nanoparticelle inorganiche, finora molto meno studiate. In particolare, quelle di silice sono state oggetto di attività di ricerca per i seguenti vantaggi: resistenza all'attacco microbico; stabilità al rigonfiamento per imbibizione; stabilità della struttura porosa con le variazioni di pH; possibilità di utilizzare tecniche di sintesi a temperatura ambiente che consentono di mantenere inalterata l'attività delle sostanze incorporate o adsorbite; possibilità di modulare le condizioni di sintesi, il carattere idrofilo e la struttura porosa al fine sia di ottimizzare la cinetica di rilascio che modificare la superficie per gli scopi già descritti per le particelle di natura organica.

Particelle di silice di dimensione nanometrica possono essere ottenute facilmente con il processo sol-gel nella formulazione proposta da Stöber [19]. L'elevata purezza delle materie prime consente di ottenere prodotti di sintesi molto puri e particelle di dimensione micro o nanometrica

Le particelle possono essere facilmente funzionalizzate con gruppi organici di interesse. La funzionalizzazione può essere ottenuta sfruttando la grande reattività dei gruppi silanolici normalmente presenti alla superficie delle nanoparticelle di silice oppure utilizzando precursori alcossidici che contengono gruppi organici non idrolizzabili. Di particolare interesse per le applicazioni in campo biomedico è la possibilità di legare molecole cromofore o molecole di polietilenglicole.

Le possibili applicazioni in campo biomedico delle nanoparticelle (biosensori per misure intracellulari o substrati per il rilascio controllato di farmaci) traggono notevole vantaggio dalla possibilità di legare in superficie molecole di polietilenglicole (PEG) [32] che aumentano notevolmente la sopravvivenza delle particelle in ambiente biologico e ne migliora anche l'azione di "targeting".

CAPITOLO 4

Tecniche Sperimentali

4.1 Spettroscopia Infrarossa

La Spettroscopia Infrarossa FT-IR costituisce un potente mezzo di indagine nello studio dei materiali in quanto consente di analizzare le sostanze presenti in essi.

L'assorbimento della radiazione infrarossa da parte di una sostanza comporta una variazione degli stati vibrazionali molecolari. Descrivendo le vibrazioni molecolari come vibrazioni normali, tutto il movimento vibrazionale di un insieme molecolare di m atomi è descritto da un numero di gradi di libertà vibrazionali pari a $3m-6$, se esso è non lineare, $3m-5$, se esso è lineare.

La teoria delle vibrazioni molecolari ammette che un legame chimico fra due atomi possa essere descritto come un oscillatore armonico, tale che la forza di richiamo tra due atomi sia di natura elastica e descritta dalla legge di Hooke:

$$F = -kx,$$

dove k è la costante di forza e in questo caso è un indice della forza di legame. Si dimostra che il numero d'onda n dell'oscillatore è correlato alla costante di forza k e alla massa ridotta μ secondo la relazione:

$$n = \lambda^{-1} = (2\pi c)^{-1}(k/\mu)^{1/2} \quad \text{con} \quad \mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2) \quad (4.1)$$

Esiste un buon accordo tra le frequenze calcolate con il modello dell'oscillatore armonico e quelle trovate sperimentalmente.

La legge che regola l'assorbimento della radiazione da parte di un solido è quella di Lambert-Beer secondo la quale:

$$I/I^0 = \exp(-k_\lambda l) \quad (4.2)$$

Dove I è l'intensità della radiazione trasmessa, I° quella della luce incidente, l è lo spessore del mezzo dielettrico, k_λ il coefficiente di estinzione che misura la tendenza della sostanza ad assorbire la radiazione di lunghezza d'onda λ . L'intensità viene generalmente espressa come trasmittanza $T_\lambda = I/I^\circ$. Considerando la trattazione quantomeccanica dell'oscillatore armonico e tenendo conto del fatto che a temperatura ambiente l'unico livello vibrazionale sufficientemente popolato è quello per cui $v=0$ (v è il numero quantico vibrazionale), l'unica transizione sufficientemente intensa per una vibrazione lungo una stessa direzione, è quella relativa alla transizione $v_{0 \rightarrow 1}$. Ciò è espresso dalla *regola di selezione* che indica come attive solo le transizioni tra livelli vibrazionali adiacenti. La regola di selezione determina l'assorbimento, la cui intensità dipende dal numero relativo di molecole che si trovano nello stato da cui ha origine la transizione rispetto a quello dello stato di arrivo (cioè la popolazione dei livelli), dalla concentrazione effettiva delle molecole che assorbono (cioè la legge di Lambert-Beer) e dalla variazione del momento elettrico che si verifica durante la vibrazione. Dunque, l'intensità dell'assorbimento è un indice della mobilità degli elettroni di legame sotto l'effetto della vibrazione ed è, quindi, indice indiretto della densità elettronica di legame.

Gli assorbimenti di molecole poliatomiche che appaiono in uno spettro infrarosso possono avere origine principalmente da vibrazioni lungo un ben definito legame oppure dalla combinazione fra loro di vibrazioni di legami adiacenti, generando il cosiddetto fenomeno dell'*accoppiamento vibrazionale*. Quest'ultimo avviene soltanto fra due o più legami che siano fra loro sufficientemente vicini nella struttura molecolare e che siano di energia vibrazionale paragonabile.

L'insieme delle vibrazioni può avvenire lungo le direzioni di legami (mantenendo così immutata la geometria molecolare) e in tal caso si parla di *bande di stiramento* o *stretching* oppure le vibrazioni si combinano in maniera tale da generare una deformazione degli angoli di legame (quindi della geometria molecolare) e in tal caso si parla di *bande di deformazione* o *bending*. Le vibrazioni di deformazione richiedono un'energia inferiore rispetto a quelle di stiramento visto che la densità elettronica è concentrata lungo l'asse di legame.

Detto ciò, si deduce che al crescere del numero di atomi di una molecola aumenta il numero delle vibrazioni normali, ma composti diversi che hanno un particolare

gruppo o un legame in comune mostrano sempre bande di assorbimento, attribuibili a quel gruppo, simili sia in intensità che in frequenza. Si conclude che un gruppo funzionale corrispondente ad un certo legame chimico assorbe sempre in una regione ben definita dello spettro infrarosso indipendentemente dalla natura del resto della molecola (*approssimazione di gruppo*) [33].

Ogni volta che c'è un assorbimento di raggi infrarossi da parte di un gruppo o di un legame si ha una corrispondente diminuzione della trasmittanza. I picchi di trasmittanza sono più marcati per le bande di stretching che per quelle di bending a causa dei valori diversi di energia richiesti dal tipo di vibrazione. Del resto, ciò si può desumere anche dalla legge di Lambert-Beer: infatti, quanto maggiore è il coefficiente di estinzione, tanto minore risulta il valore della trasmittanza.

Si sottolinea che lo spettro infrarosso di un materiale amorfo è caratterizzato dalla distribuzione di valori, relativi ad angoli di legame, molto vicini tra loro; non si osservano più bande strette e ben definite relative ad uno specifico assorbimento, ma bande allargate (*broad*) dovute alla fusione di bande adiacenti.

4.2 Analisi Termica Differenziale

L'Analisi Termica Differenziale consiste nella registrazione, in funzione del tempo o della temperatura T , della differenza di temperatura ΔT tra la sostanza in esame ed una di riferimento, mentre i campioni sono sottoposti ad un identico regime di temperatura in un ambiente riscaldato o raffreddato a velocità controllata [34-36].

L'Analisi Termica Differenziale richiede:

- a) la sistemazione di piccole quantità della sostanza in esame e di una di riferimento (di solito una sostanza inerte nell'intervallo di temperatura esaminato) in due portacampioni accoppiati, di materiale tale da assicurare il miglior scambio termico senza interagire con i campioni;
- b) il riscaldamento delle due sostanze in un forno che garantisca identiche condizioni termiche intorno ai due campioni;

c) la determinazione delle velocità di riscaldamento e della differenza di temperatura ΔT fra la sostanza in esame e quella di riferimento con termocoppie a contatto con le due sostanze.

Pur differendo molto tra loro i termoanalizzatori sono costituiti dai componenti essenziali schematizzati in Fig.4.1.

Il sistema portacampione-termocoppie è la parte più delicata dell'apparecchiatura ed i suoi requisiti dipendono dal campo di temperatura in cui operano le apparecchiature. I materiali più comunemente impiegati per i portacampioni sono, a seconda del campo di temperature e della natura dei campioni, platino, nichel, alluminio.

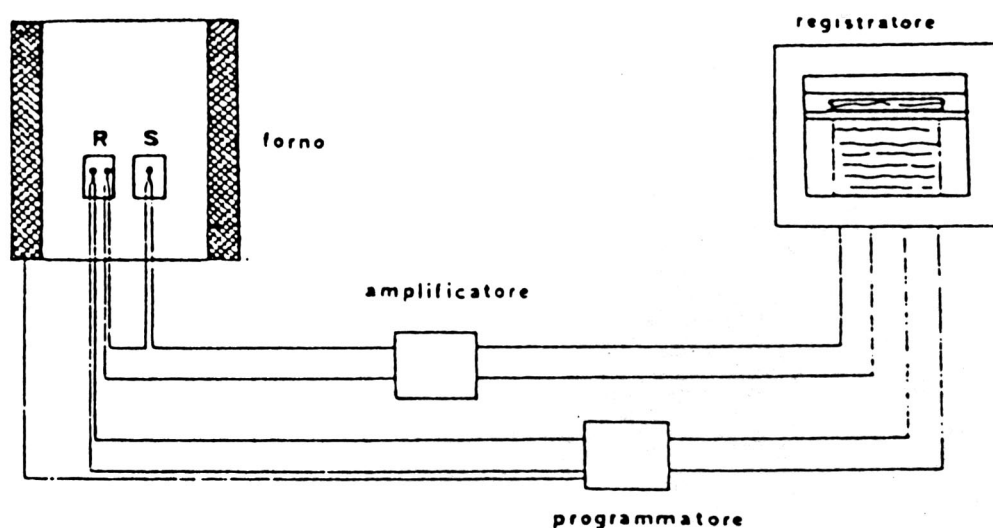


Fig.4.1 Schema di un'apparecchiatura DTA

Le termocoppie usate più comunemente sono la cromel/alumel e la platino/platino rodio. La prima fornisce un segnale relativamente alto (circa 4 mV per 100°C) e lineare con la temperatura. Essa può essere impiegata fino a 800°C (o 950°C in atmosfera inerte). La seconda fornisce un segnale molto più debole (circa 1 mV per 100°C) ma può essere impiegata fino a 1500°C.

Nelle apparecchiature che operano a temperatura inferiore a quella ambiente il problema maggiore è l'asportazione del calore dal campione in maniera uniforme. In questo caso le termocoppie (cromel/alumel o ferro/costantana) sono a forma di disco piatto per assicurare il miglior contatto termico con il fondo piatto dei portacampioni, costituiti in genere da fogli sottili di alluminio o di platino.

La curva della differenza di temperatura ΔT in funzione del tempo t o della temperatura T mostra una linea più o meno retta, detta linea di base con picchi corrispondenti a transizioni del primo ordine e cambiamenti di pendenza corrispondenti a transizioni del secondo ordine. Una tipica curva DTA di un sistema vetroso è riportata in Fig.4.2. In essa si possono rilevare nell'ordine

- a) un cambiamento di pendenza dovuto alla transizione vetrosa;
- b) un secondo cambiamento di pendenza dovuto al processo di rammollimento o “softening”;
- c) un picco esotermico dovuto alla cristallizzazione del vetro;
- d) un picco endotermico dovuto alla fusione della fase cristallina;

La linea di base registra il semplice riscaldamento della sostanza in esame senza che in essa avvengano trasformazioni e può essere considerata rettilinea e coincidente con la retta $\Delta T = 0$.

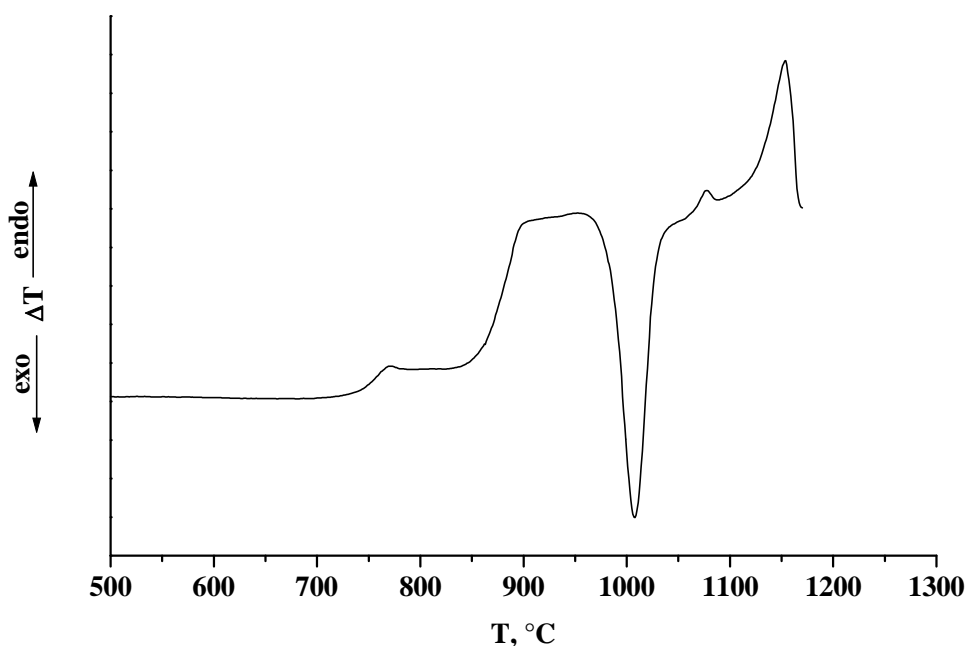


Fig.4.2 Curva DTA di un vetro.

In pratica si registra una certa deriva, dovuta alle differenti caratteristiche termiche della sostanza in esame e del riferimento e alla diversa variazione di tali caratteristiche con la temperatura. Tale deriva può essere notevolmente ridotta impiegando campioni di massa molto piccola o diluendo il campione nella sostanza di riferimento.

Il punto di scostamento dalla linea di base è di solito difficile da determinare con precisione poiché dipende non solo dalla sensibilità dell'apparecchiatura, ma anche dalla velocità con cui si realizza la trasformazione. Pertanto, alcuni autori preferiscono considerare la temperatura estrapolata di inizio del picco, cioè quella ottenuta dall'intersezione D tra la tangente al picco nel punto di massima pendenza con l'estrapolazione della linea di base (Fig.4.3).

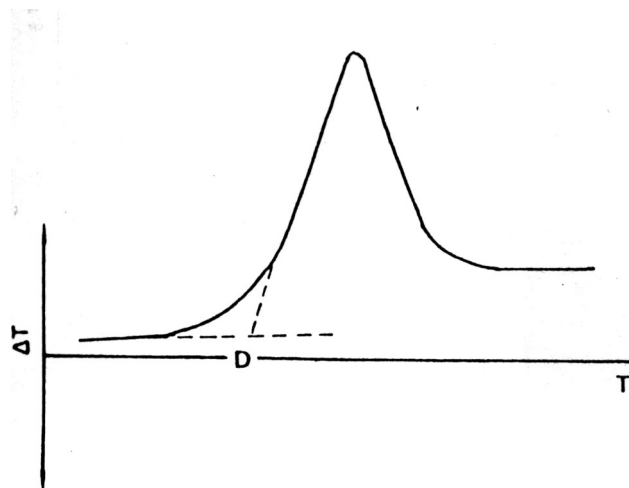


Fig.4.3 Costruzione della temperatura estrapolata di inizio picco.

La temperatura più comunemente utilizzata per definire una trasformazione che dà origine ad un picco su una curva DTA è quella del massimo del picco. Tale temperatura viene usualmente associata a quella corrispondente alla massima velocità della trasformazione in corso.

Area del picco è definita l'area ABCA, Fig.4.4, compresa tra il picco e la linea di base interpolata. Alcuni autori ritengono che l'area ABCGEA dia risultati più accurati nelle misure calorimetriche, ma nella maggior parte dei casi non vi è alcuna differenza significativa fra le due aree.

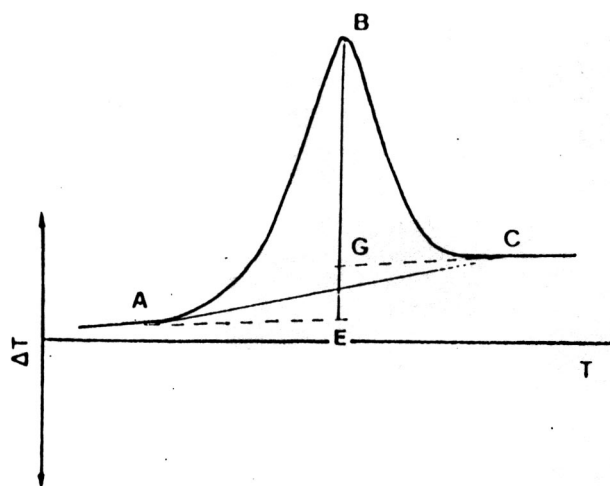


Fig.4.4 Differenti interpolazioni della linea di base.

Da una semplice considerazione teorica sull'Analisi Termica Differenziale si perviene alla seguente relazione:

$$\text{Area del picco} = \int_{t_1}^{t_2} \Delta T dt = \frac{m \cdot \Delta H}{g \cdot \lambda} \quad (4.3)$$

dove m è la massa di sostanza che si trasforma, ΔH è la variazione di entalpia associata alla trasformazione, λ è la conducibilità termica del campione e g è un fattore geometrico.

Dall'equazione (4.3) è evidente che l'area del picco, misurata su una curva ΔT in funzione di t , è indipendente dalla velocità di riscaldamento, mentre è direttamente proporzionale a quest'ultima se si misura su una curva ΔT in funzione di T . La proporzionalità mostrata dall'equazione (4.3) presuppone che la conducibilità termica del campione non vari durante la trasformazione, condizione difficilmente riscontrabile in pratica. Inoltre, il flusso di calore attraverso il campione è un processo molto complicato per cui la relazione (4.3) è il risultato di una serie di approssimazioni la cui validità dipende dalle caratteristiche del campione (conducibilità termica, calore specifico e diffusività termica), dalla geometria dell'apparecchiatura e dal tipo di tecniche utilizzate.

La determinazione delle variazioni di entalpia connesse con una trasformazione richiede una precisa misura dell'area del corrispondente picco della curva DTA.

L'accuratezza nella determinazione di quest'area condiziona la misura calorimetrica.

Gli effetti, nella forma della curva DTA, delle variazioni dei parametri sperimentali sono numerosi, vengono di seguito, brevemente illustrati, quelli associati alla massa del campione, alla sua superficie specifica, all'atmosfera che lo circonda ed alla velocità di riscaldamento impiegata, tralasciando quelli associati alle caratteristiche strumentali.

La massa del campione può variare da diverse centinaia di milligrammi nelle vecchie apparecchiature a poche decine nelle più moderne. I vantaggi offerti da campioni di piccola massa sono:

- a) picchi più netti e meglio risolti;
- b) minore deriva della linea di base;

Il principale svantaggio è un segnale più debole. Inoltre la relazione di proporzionalità tra massa della sostanza ed area del picco non è più lineare nei campioni di grande massa, a causa dell'inevitabile gradiente termico che si crea fra il centro e la superficie. Qualora non sia possibile usare masse molto piccole, a causa delle dimensioni del portacampione, è consigliabile diluire la sostanza in esame con quella di riferimento, mescolandola accuratamente e disponendola a strati alterni. La diluizione è, inoltre, indispensabile quando è prevista una reazione violenta come nelle reazioni esplosive o si teme che la diminuzione del campione o la sinterizzazione dello stesso ne riducano il contatto termico con le pareti del portacampione.

Per le reazioni superficiali e per quelle controllate dalla diffusione dei gas che costituiscono l'atmosfera che circonda il campione, un aumento della superficie specifica aumenta la velocità di trasformazione, con conseguente anticipo del picco della curva DTA.

Tale effetto è in generale, invece, trascurabile per le transizioni di fase allo stato solido.

Due tipi di atmosfere sono generalmente impiegate:

- a) atmosfera statica in un ambiente a tenuta;
- b) atmosfera dinamica facendo fluire il gas nel forno e, possibilmente, attraverso il campione.

La prima è difficilmente riproducibile quando la sua composizione varia continuamente per l'emissione di gas da parte del campione. La seconda richiede velocità di flusso che non alterino le condizioni termiche del campione. La scelta tra un'atmosfera inerte e una reattiva dipende dalla trasformazione che si intende studiare. L'uso del vuoto permetterebbe la decomposizione di molte sostanze a temperature inferiore a quelle richieste alla pressione atmosferica, ma dà luogo a grandi problemi di scambio termico.

Le velocità di riscaldamento possono variare da $0.1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ad oltre 100°C/min . Più bassa è la velocità di riscaldamento, più risolti ma meno netti sono i picchi, più vicine sono le condizioni del campione a quelle di equilibrio, ma più lungo è il tempo necessario per la registrazione della curva DTA. Nella maggior parte dei casi la velocità di 10°C/min offre il miglior compromesso fra questi aspetti contrastanti.

Tutte le trasformazioni fisiche o chimiche di una sostanza che comportino una variazione di entalpia compatibile con la massima sensibilità dell'apparecchiatura disponibile, possono essere studiate con l'Analisi Termica Differenziale. La posizione, la forma e il numero di picchi su una curva DTA possono essere utilizzati per l'identificazione qualitativa di una sostanza, mentre le aree dei picchi, essendo proporzionali alle variazioni di entalpia che li hanno generati possono essere utilizzate per analisi quantitative o per la determinazione di grandezze termochimiche. In tutti i casi è necessario provvedere ad un'accurata taratura dell'apparecchiatura nel campo di temperature in cui si intende operare, utilizzando, come standard, sostanze molto pure di cui siano note le temperature di transizione e le variazioni di entalpia ad esse connesse.

L'analisi DTA identifica le strutture delaminate mediante uno spostamento della T_g del polimero. Le catene di polimero intercalate formano un gran numero d'interazioni con il silicato. Queste interazioni riducono fortemente la mobilità rotazionale e traslazionale del polimero. La situazione presenta delle analogie con quanto accade in un polimero reticolato, dove gli impedimenti alla mobilità causano un incremento della temperatura di transizione vetrosa del polimero. Anche nel caso del nanocomposito si verifica un incremento della temperatura di transizione vetrosa, causato dall'innalzamento della soglia energetica necessaria per la transizione. L'incremento considerevole della temperatura di transizione

vetrosa costituisce un'importante proprietà di questi materiali, cioè quella di poter essere utilizzati a temperature superiori rispetto al polimero originario, estendendone i campi d'utilizzo.

4.3 Termogravimetria

La Termogravimetria è una tecnica basata sulla misura, in funzione della temperatura T o del tempo t , del peso di un campione posto in un ambiente riscaldato o raffreddato a velocità costante [35, 36].

L'apparecchiatura, schematizzata in Fig.4.5, è costituita essenzialmente da:

- a) un forno;
- b) un programmatore di temperature;
- c) un registratore con caratteristiche analoghe a quelli descritti nel paragrafo relativo all'Analisi Termica Differenziale;
- d) una bilancia analitica.

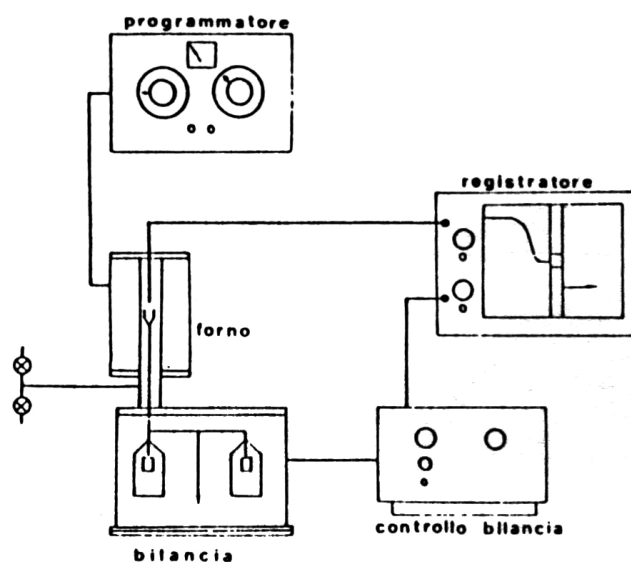


Fig.4.5 Schema di un'apparecchiatura TG.

Le variazioni di peso del campione sono misurate valutando o la forza necessaria per riportare in posizione orizzontale il braccio della bilancia, o la deflessione di quest'ultimo. Il segnale inviato dalla bilancia, convertito e opportunamente

amplificato, viene registrato contemporaneamente a quello inviato da una termocoppia posta in contatto termico con il campione.

Le principali cause di errore nella determinazione del peso e della temperatura sono:

- a) correnti e turbolenza nell'atmosfera che circonda il campione, che possono determinare apparenti variazioni di peso;
- b) la posizione relativa al campione della termocoppia, che può segnalare una temperatura diversa da quella effettiva del campione.

Pertanto un'Analisi Termogravimetrica accurata richiede le correzioni di tali errori mediante opportune tarature o almeno una valutazione della loro entità.

I principali requisiti di una Termogravimetrica sono:

- a) peso e temperatura del campione devono essere misurati con continuità e separatamente;
- b) il forno deve avere una piccola inerzia termica;
- c) la velocità di riscaldamento deve essere costante in tutto l'intervallo di temperatura in esame;
- d) la zona di temperatura uniforme intorno al campione deve essere la più ampia possibile;
- e) il portacampione non deve reagire con la sostanza in esame e con i prodotti delle sue trasformazioni;
- f) deve essere possibile operare in atmosfera controllata, a velocità di riscaldamento diverse e in condizioni isoterme.

Registrando in funzione della temperatura o del tempo il peso del campione (TG) si ottiene una curva a scalini, Fig.4.6a, sulla quale le variazioni di peso del campione possono essere facilmente valutate quantitativamente dalla differenza di livello sulla curva. Registrando in funzione della temperatura o del tempo la derivata rispetto al tempo del peso del campione (DTG) si ottengono una serie di picchi, Fig.4.6b, le cui aree sono proporzionali alla variazione di peso del campione.

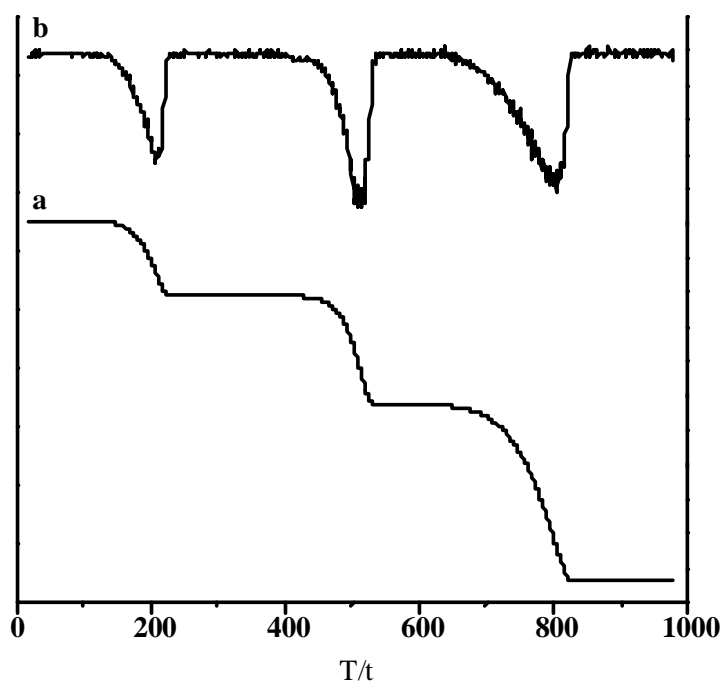


Fig.4.6 Classica curva TG (a) e corrispondente DTG (b).

La curva DTG consente di rilevare quelle piccole variazioni di pendenza cioè di variazione della velocità delle trasformazioni che possono non essere apprezzate dalla curva TG. Poiché le curve TG e DTG rilevano soltanto quelle trasformazioni connesse con una variazione di peso del campione, esse forniscono minori informazioni rispetto a una curva DTA circa le variazioni con la temperatura delle proprietà del campione. Tali informazioni, però, sono sempre quantitative.

La curva TG somiglia alla curva DTA ed il loro confronto consente di distinguere su quest'ultima quelle trasformazioni che avvengono con variazioni di peso e di entalpia da quelle che avvengono solo con variazioni di entalpia, distinguendo ad esempio tra un picco endotermico dovuto a una decomposizione ed uno dovuto ad una fusione. I punti di inizio, di fine e di massimo dei picchi DTG hanno, come quelli DTA, un preciso significato fisico; rappresentano, rispettivamente, le temperature di inizio, di fine e di massima velocità della trasformazione. Per questo motivo le curve TG, al pari di quelle DTA, sono utili per lo studio della cinetica di una trasformazione. E' evidente, comunque, che l'Analisi Termica Differenziale e la Termogravimetria sono tecniche complementari. Il confronto tra curve DTA e DTG può fornire molte più informazioni di quante ne fornisca una sola delle due curve. Dalla conoscenza contemporanea delle variazioni di entalpia

e di massa connessa con una trasformazione si può mettere in evidenza il meccanismo della stessa.

4.4 Microscopia Elettronica a Scansione e Spettroscopia a Dispersione di Energia (SEM-EDS)

La microscopia elettronica a scansione (SEM) permette di ottenere su un monitor l'immagine tridimensionale di un campione solido.

Il SEM può essere usato per studi strutturali con una risoluzione che va da $\sim 10^{-2}$ μm a $\sim 10^2$ μm . Si ricordi che la microscopia ottica ha un limite inferiore di ~ 1 μm e che il limite inferiore della microscopia elettronica a trasmissione (TEM) è di ~ 0.01 μm .

Il funzionamento del SEM è basato sull'interazione tra un fascio di elettroni (accelerati fino a 1-50 keV) e una superficie solida su cui essa agisce. Possono occorrere i seguenti tipi di interazione:

1. alcuni elettroni sono retrodiffusi per l'attrazione elettrostatica tra l'elettrone libero carico negativamente nel fascio "primario" incidente e il nucleo carico positivamente all'interno del campione ("Rutherford scattering"; Fig.4.7a);
2. alcuni elettroni del fascio primario interagiscono direttamente con elettroni presenti negli atomi del campione, rendendoli liberi ("elettroni secondari"; Fig.4.7b);
3. dopo che un elettrone secondario è stato rimosso da un livello interno, un elettrone da uno stato meno fortemente legato cade nel livello interno, con emissione di un fotone ($h\nu$) che si trova spesso nel range dei raggi X (Fig.4.7c).

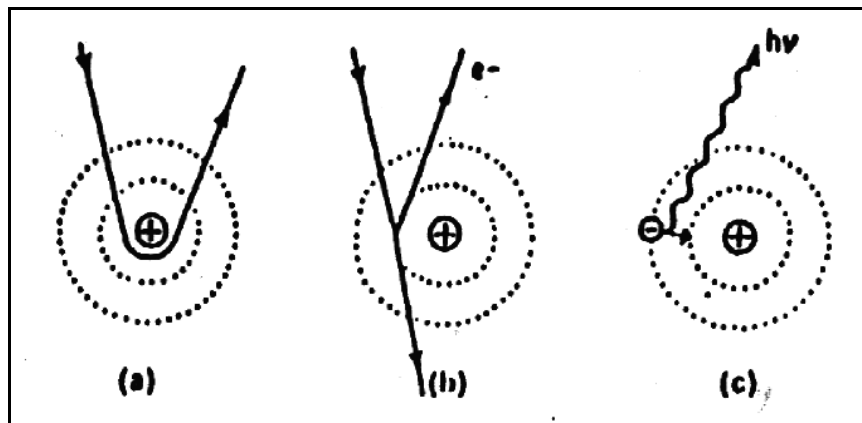


Fig.4.7 Effetto della topografia di superficie sul segnale di elettrone secondario

Il primo descritto è un processo elastico e gli elettroni retrodiffusi cambiano direzione senza perdere energia cinetica. Se questo cambio di direzione avviene sotto un'angolazione sufficientemente ampia tali elettroni possono tornare verso la superficie del campione, fuoriuscire ed essere rilevati e misurati dal dispositivo posto in prossimità del campione stesso.

Gli elettroni secondari hanno un'energia molto più bassa ma una parte di quelli che viaggiano verso la superficie può fuoriuscire dal campione ed essere così rilevata e misurata. Il processo attraverso il quale viene prodotto un elettrone secondario è un'interazione anelastica in cui energia viene persa dall'elettrone primario. L'elettrone primario prosegue con energia leggermente diminuita e può realizzare molte altre simili collisioni prima che la sua energia cada al di sotto della soglia per interazioni di questo tipo. In tal modo il numero di elettroni secondari fuoriusciti dalla superficie può superare il numero di elettroni primari. Il numero di elettroni secondari prodotti da elettroni primari (il "rendimento secondario") dipende dalle specie atomiche presenti nel campione e dall'angolo tra il fascio primario e la superficie. Questo può essere utilizzato per formare un contrasto di immagini. In modo simile la composizione elementare e l'inclinazione della superficie determinano la frazione di elettroni primari retrodiffusi e la loro distribuzione angolare.

Ogni fotone di raggi X possiede una lunghezza d'onda (e quindi un'energia) caratteristica della transizione elettronica tra due stati ed è specifico dell'elemento in cui esso è prodotto. Così, misurando la lunghezza d'onda o l'energia del fotone, l'elemento può essere identificato.

Il rendimento di elettroni secondari è particolarmente sensibile ai bordi di superficie locali (Fig.4.8).

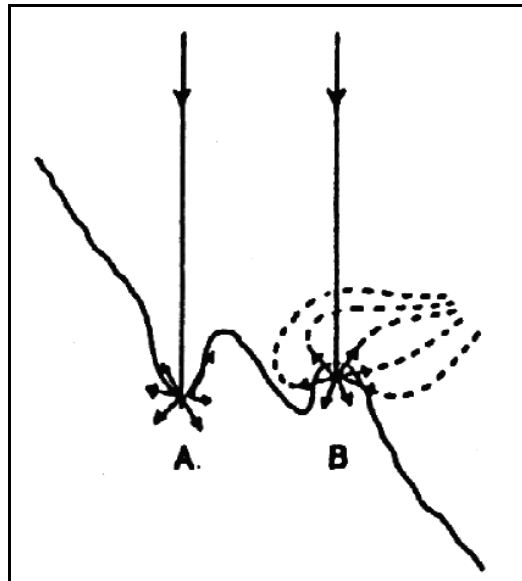


Fig.4.8 Interazioni di un elettrone ad alta velocità con un atomo

Nel sito A il raggio incidente va a colpire un avvallamento della superficie. Una frazione significativa degli elettroni secondari che sfuggono vanno a collidere con i contorni circostanti e sono raccolti dal campione piuttosto che dirigersi verso il sensore-sonda. Di conseguenza il segnale risulta basso e questa parte del campione compare sul display come una regione scura dell'immagine. Di converso la probabilità che un elettrone secondario ha di sfuggire quando è prodotto da un raggio incidente sull'asperità in B è superiore rispetto al caso precedente; così il segnale è più alto e produce un'area luminosa sul monitor.

Dalla Scansione dell'Energia Dispersa (EDS) delle radiazioni X emesse dal campione è possibile conoscere quali elementi sono in esso presenti. Infatti i raggi X emessi sono caratteristici dell'elemento e della transizione elettronica che li ha generati. Le sonde a dispersione di energia sono dispositivi allo stato solido che misurano l'energia dei raggi X. Il limite dell'analisi EDS sta nel potere individuare solo gli elementi con numero atomico superiore a quello del sodio ($Z = 11$), infatti le radiazioni emesse da elementi con numero atomico inferiore sono totalmente assorbite dal dispositivo di rilevazione. Viceversa il metodo a dispersione di lunghezza d'onda risulta meno veloce nell'acquisizione dati ma

consente di individuare elementi di più basso numero atomico, fino al berillio ($Z = 4$) [37, 38].

La microscopia elettronica a scansione permette di osservare lo strato di idrossicarbonatoapatite che si forma su un materiale bioattivo in seguito al contatto con l'SBF. Le strutture di apatite osservate presentano un caratteristico aspetto globulare. Tale osservazione e la relativa analisi dell'energia dispersa rappresentano spesso l'unico mezzo possibile di riscontro della bioattività di un materiale. Può capitare infatti che lo spettro FT-IR del campione non trattato sia caratterizzato da bande di assorbimento tipiche dell'apatite.

Mediante l'analisi di un campione rappresentativo del materiale, la tecnica SEM consente di ottenere informazioni visuali dirette, in un'area localizzata del campione, sulla morfologia, sulla distribuzione spaziale delle varie fasi e sulla presenza di difetti strutturali.

4.5 Diffrazione dei Raggi X

La Diffrazione dei Raggi X è senza dubbio la tecnica più importante e più usata nella chimica dello stato solido per la caratterizzazione ed identificazione dei materiali cristallini e per la determinazione della loro struttura cristallina [37-41].

Quando un fascio di raggi X colpisce un insieme di atomi, si ha un fenomeno di diffusione o scattering ad opera degli elettroni degli atomi colpiti. In particolari condizioni, quando sono verificate delle precise relazioni geometriche, tutti gli effetti di diffusione coerente si rinforzano in certe direzioni e si annullano in altre. Questo fenomeno, detto di diffrazione, è studiato da due punti di vista: la geometria e l'intensità.

La geometria degli effetti di diffrazione dipende dalle dimensioni del reticolo diffrangente e dalle sue caratteristiche generali. Si dimostra che la Diffrazione dei Raggi X ad opera di un reticolo cristallino può essere descritta come la riflessione da parte dei piani reticolari, caratterizzati da indici di Miller h , k , l e dalla distanza interplanare d_{hkl} quando è verificata la legge di Bragg:

$$2d_{hkl} \sin \theta = n\lambda \quad (4.4)$$

dove θ è l'angolo di incidenza dei raggi X, n è l'ordine di diffrazione e λ la lunghezza d'onda della radiazione impiegata. Da tale legge segue che, note le costanti della cella elementare, la sua orientazione rispetto alla direzione di incidenza dei raggi X e la lunghezza d'onda della radiazione impiegata, le direzioni dello spazio in cui possono avvenire le riflessioni risultano univocamente determinate.

Se il campione cristallino è sotto forma di polvere, una tecnica comunemente impiegata è quella da Debye e Sherrer-Hull, nota come “metodo delle polveri” (Fig.4.9). Questa tecnica consiste nell'utilizzare un fascio monocromatico di raggi X che investe un numero molto elevato di piccoli cristalli orientati a caso, così che si può ammettere che essi assumano tutti possibili orientamenti e che tutti i possibili orientamenti siano ugualmente probabili. Esisterà sempre, quindi, un certo numero di cristalli disposti in modo tale da soddisfare la legge di Bragg in maniera da avere su di un'unica pellicola la registrazione dei massimi di intensità rifratti.

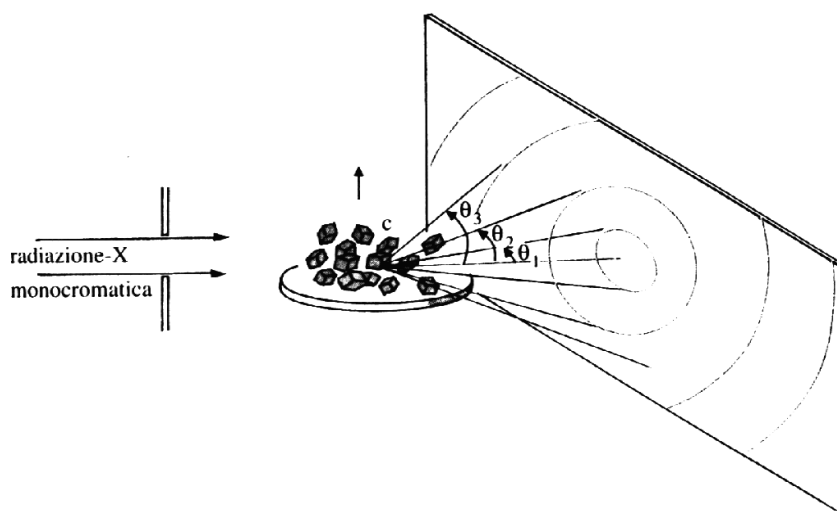


Fig.4.9 Metodo delle polveri per la Diffrazione dei Raggi X.

Il principio di funzionamento dei moderni spettrometri a raggi X si fonda sull'applicazione della legge di Bragg. Il diffrattometro da noi impiegato è quello Bragg-Brentano, di tipo orizzontale $\theta/2\theta$, in riflessione, il cui schema è riportato in Fig.4.10.

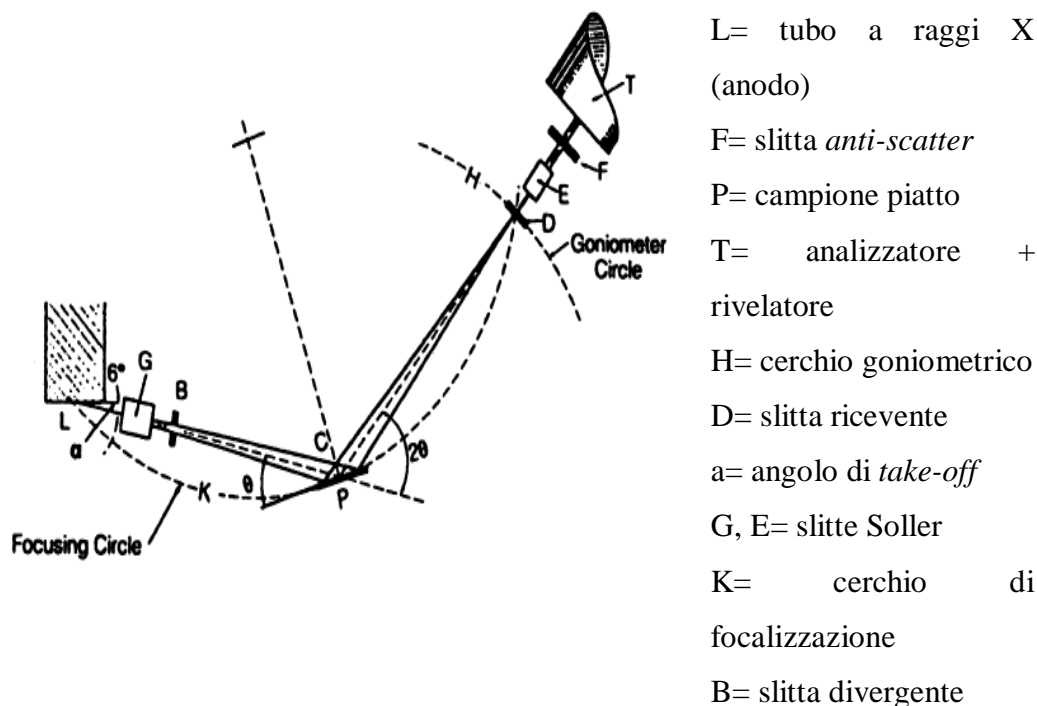


Fig.4.10 Schema di un Diffrattometro Bragg-Brentano

Detto Spettrometro consta essenzialmente di un sistema per la produzione di raggi X monocromatici (generatore, L) (la monocromaticità è ottenuta mediante riflessione da un cristallo sotto angolo prefissato); un alloggiamento per il provino da esaminare che può ruotare micrometricamente (P); un detector (T) a scintillazione capace di rilevare l'intensità in tutte le direzioni; un sistema di registrazione dell'intensità e di elaborazione dati, per l'immediato riconoscimento della struttura e delle forme cristalline già note. Il detector si muove lungo il cerchio goniometrico H intorno all'asse P, mentre il campione ruota intorno allo stesso asse con velocità dimezzata, in modo da rimanere tangente al cerchio focalizzatore K, il cui raggio diminuisce all'aumentare dell'angolo. Il fascio incidente è delimitato da slitte divergenti ($\gg 1^\circ - 0.25^\circ$) e quello diffratto dal campione piatto è raccolto da slitte riceventi ($0.05^\circ - 0.2^\circ$) poste davanti al rivelatore. Sistemi di slitte Soller (lamine di acciaio disposte parallelamente con fine spaziatura) sono utilizzati per ridurre la divergenza assiale. Negli strumenti più completi un monocromatore (cristallo curvo di grafite pirolitica) montato dopo

le slitte riceventi permette di eliminare il contributo della radiazione K_{β} e la fluorescenza indesiderata dal campione.

Ogni sostanza microcristallina dà uno spettro di diffrazione delle polveri caratteristico poiché la serie di valori delle distanze interplanari d e le corrispondenti intensità diffratte dipendono dalla struttura e dalla composizione chimica della sostanza stessa. Ne consegue che lo spettro di Diffrazione dei Raggi X è indicativo del particolare elemento o del composto presente da solo o in miscela nel campione.

Come gli spettri di emissione ad assorbimento sono l'impronta digitale energetica della specie atomica o molecolare presa in considerazione, allo stesso modo gli spettri di Diffrazione dei Raggi X sono l'impronta digitale topologica della sistemazione geometrica degli atomi del solido esaminato è [37, 39].

La tecnica di Diffrazione dei Raggi X è stata impiegata principalmente per individuare la fase o le fasi cristalline presenti nei cristallizzati ottenuti riscaldando i materiali vetrosi a velocità controllata in un'apparecchiatura DTA. Per l'identificazione delle fasi cristalline incognite sono state utilizzate delle biblioteche di schede, note come schede JCPDS del "*International Center for Diffraction Data*", che contengono i dati riepilogativi dei diffrattogrammi di circa 35000 materiali inorganici.

Naturalmente è complesso paragonare il diffrattogramma del campione in esame con tutti gli altri disponibili in letteratura; in genere si hanno delle indicazioni sui composti che potrebbero essere presenti, per cui il confronto si effettua su una serie limitata di possibili casi tra cui ricercare quello più attendibile e permettere così l'identificazione della sostanza.

4.6 Analisi Dinamico Meccanica (DMA)

I polimeri sono usualmente descritti come materiali *viscoelastici*, termine che enfatizza la loro posizione intermedia tra solidi elastici e fluidi viscosi. Un polimero può presentare tutte le caratteristiche di un solido vetroso di una gomma elastica o di un fluido viscoso, a seconda della temperatura e del tempo di misura. A basse temperature, o ad alte frequenze di misura, il polimero può presentare un

carattere vetroso, con un modulo di *Young* di 10^9 - 10^{10} Nm⁻², e rompersi per deformazioni maggiori del 5%.

Ad alte temperature, o basse frequenze, il polimero può presentare un carattere gommoso, con modulo di *Young* di 10^6 - 10^7 Nm⁻², e riuscire a sopportare elevate estensioni (circa il 100%) senza deformazione permanente.

In un intervallo di temperatura o di frequenza intermedi, chiamato comunemente range di transizione vetrosa, il polimero non si comporta né come gomma né come vetro. Mostra un modulo intermedio e può dissipare un considerevole ammontare di energia alla deformazione.

Le particolari sperimentali (tipo di materiale studiato, apparato sperimentale impiegato nell'indagine) ed i meccanismi di rilassamento che si intendono investigare (processi α , β , γ) suggeriscono in generale se utilizzare tecniche “*impulsate*” (esperimenti di *creep* e *stress relaxion*) oppure tecniche dinamiche in regime sinusoidale. Il *creep* e lo *stress relaxion* sono metodi convenienti per misurare l'andamento a tempi lunghi (da 10^{-2} a 10^7 secondi). I metodi dinamici in regime sinusoidale, possono estendere le curve di caratterizzazione con misure di alta frequenza, fino a 10^9 Hz. La procedura sperimentale prevede l'applicazione di una sollecitazione oscillante con una data pulsazione “ ω ” e la misura simultanea dello stress, o viceversa. In condizione di regime la sollecitazione e lo stress risultano sfasati a causa del rilassamento del materiale *viscoelastico* determinato dal tempo che le molecole impiegano per riorganizzarsi. Si può scrivere:

$$\sigma(t) = \sigma(\omega)e^{i\omega t} \quad (4.5)$$

$$\varepsilon(t) = \varepsilon(\omega)e^{i\omega t} \quad (4.6)$$

Le misure meccaniche forniscono il valore del modulo complesso $G^*(\omega)$, definito tramite la relazione:

$$\sigma(\omega)/\varepsilon(\omega) = G^*(\omega) = G^I(\omega) + i G^II(\omega) \quad (4.7)$$

$G^I(\omega)$ componente in fase con l'espressione precedente è chiamato *Storage Modulus*, mentre $G^II(\omega)$ è chiamato *Loss Modulus*. La nomenclatura sottolinea il

fatto che $G^I(\omega)$ descrive la capacità del campione ad immagazzinare l'energia elastica in un ciclo, mentre $G^II(\omega)$ è connesso alla capacità di dissiparla. Si dimostra infatti che l'energia dissipata in un ciclo dal materiale è proporzionale a G^II tramite la relazione:

$$\Delta E = \pi e^2_0 G^II \quad (4.8)$$

il rapporto tra *storage* e *loss modulus* definisce il *damping*:

$$\tan\delta = G^II / G^I \quad (4.9)$$

Da notare che la trattazione descritta è valida solo per valori di sollecitazione e della rispettiva derivata temporale molto piccoli. Solo in questo caso infatti, la relazione costitutiva che lega sollecitazione a stress come funzioni del tempo è un'equazione differenziale lineare. L'analisi DMA permette di investigare gli sviluppi della cura e le transizioni importanti che avvengono nel processo di cura come la gelazione e la vetrificazione. È anche utilizzata per studiare stress indotti dalla cura nei polimeri termoindurenti. Tale analisi permette di ricavare informazioni sul comportamento meccanico durante il processo di cura in cui la resina si converte da liquido viscoso a solido reticolato. Lo strumento utilizzato in questo lavoro per le analisi dinamico-meccaniche (figura 4.11) è il Tritec 2000 DMA della Triton Technology Ltd.



Fig.4.11. Apparecchiatura impiegata per i test DMA.

Tale strumento misura il *Modulo* ed il $\tan\delta$ caratteristici di un materiale in funzione della temperatura, frequenza o tempo. Questo è possibile imponendo al campione da analizzare un piccolo stress sinusoidale e misurando il conseguente spostamento con lo sfasamento relativo. Il campione è stato montato in una camera in condizioni ambientali, con un range di temperatura che va da -150 a 400°C.

La tecnica di analisi impiegata è il *Single cantilever bending in temperature scan*. Il metodo del “cantilever” prevede lo studio di un campione, modellato a forma di asticella, fissato su due *clamps* in titanio. La *clamp* centrale impone l’oscillazione (in asse alla *clamp* stessa), mentre quella laterale resta fissa come descritto nella figura 4.12

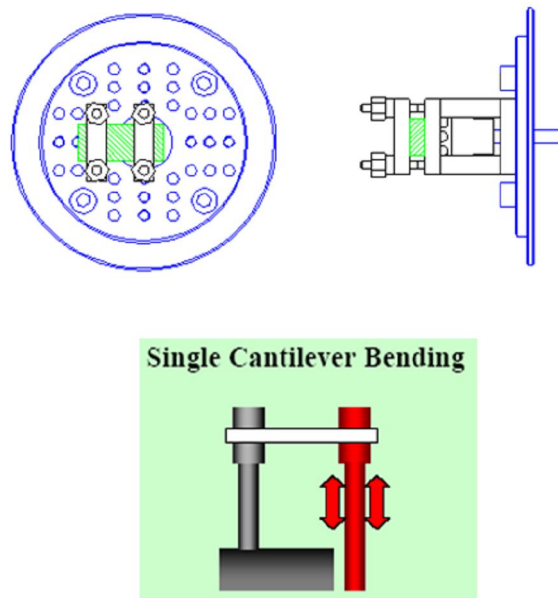


Fig.4.12. Setup sperimentale di una prova.

Tale metodo sfrutta le oscillazioni forzate non risonanti e per tale motivo risulta essere molto preciso. L’unica accortezza è quella di non usare frequenze troppo elevate tanto da produrre onde di stress di lunghezza d’onda confrontabile con quella del campione, pena la risonanza di quest’ultimo. Questo effetto identifica il limite superiore della scala dei tempi accessibile a questa tecnica. Nel *temperature scan mode* la temperatura viene programmata nel range di analisi di interesse, mentre la frequenza è fissa (di solito ad 1 Hz) ed anche lo stress è mantenuto fisso. In tal modo si studia il comportamento del materiale in funzione della sola

temperatura registrando i cambiamenti del *Modulo* e del *Tan δ* . Ciò consente di investigare numerosi meccanismi di rilassamento di tipo α , β oppure γ , ed in particolar modo della temperatura di transizione vetrosa della fase amorfa tipica dei materiali polimerici.

I provini utilizzati per questa analisi sono barrette di dimensioni 30mm x 15mm x 3 mm circa. Le prove in “*Temperature Scan*” sono state condotte in aria mediante una rampa di riscaldamento di 2 e 10°C/min da -20 a 250°C. Il metodo utilizzato è stato il “*single cantilever bending*” che consiste nel sollecitare un'estremità del campione mediante una *clamp* mobile e nel contempo tener ferma l'altra estremità con una *clamp* fissa. Tutti i provini sono stati testati longitudinalmente e trasversalmente a frequenze di sollecitazione pari a 1Hz e con *displacement* posto pari a 0.001.

4.7 Risonanza Magnetica Nucleare

La spettrometria di risonanza magnetica (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) è una tecnica di analisi che si basa sulla misura degli assorbimenti energetici che si osservano quando nuclei dotati di spin immersi in un campo magnetico vengono eccitati con radiazioni elettromagnetiche nel campo delle radiofrequenze.

Il risultato delle misure si traduce, analogamente a quanto accade per le altre tecniche spettroscopiche, in spettri di assorbimento. Quelli convenzionali sono sviluppati in una sola dimensione, mentre i più moderni si estendono nella seconda e nella terza dimensione, ma è possibile anche ottenere delle vere e proprie immagini tridimensionali dei corpi. In figura 4.13 sono rappresentati esempi significativi di tali tipi di spettri.

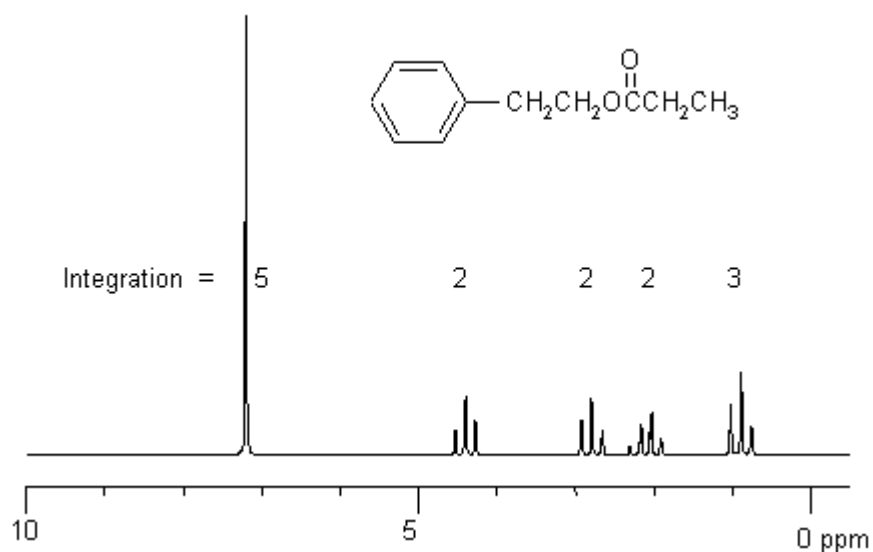


Fig.4.13 Esempio di una spettro monodimensionale NMR ^1H , con attribuzione dei picchi.

L'importanza e il sempre più largo impiego della tecnica nascono dal fatto che fra i numerosi nuclei che possiedono spin diverso da zero (e quindi sono sensibili ai campi magnetici), vi è quello dell'idrogeno (cioè del protone), ma non i nuclei del carbonio 12 e dell'ossigeno 16, che sono magneticamente inerti e dunque NMR inattivi. Altri isotopi di grande interesse per chimici e biochimici sono ^{13}C , ^{31}P e ^{19}F .

Grazie al fatto che la risposta dei nuclei attivi dipende anche dal loro intorno nel composto in cui si trovano, la tecnica NMR, messa a punto da Bloch e Purcell nel secondo dopoguerra, permette di condurre innanzitutto indagini strutturali, sia di liquidi che di solidi. Recentemente i campi di applicazione si sono anche estesi in modo notevole ad altri settori ritenuti fino a non molti anni fa impensabili: ci riferiamo in particolare alla tecnica dell'Imaging, con la quale si ottengono immagini in grande dettaglio dei corpi e in particolare delle loro sezioni.

Proprietà magnetiche delle particelle

La meccanica quantistica interpreta il comportamento di particelle elementari come protoni, neutroni elettroni, o più complesse come i nuclei di certi atomi, per mezzo dei cosiddetti numeri quantici, parametri che definiscono lo stato della particella specificando il valore di una data proprietà da essa manifesta.

Fra questi numeri quantici, fondamentale importanza assume il numero quantico di spin, che viene associata, secondo l'interpretazione classica, alla rotazione della particella su se stessa, come risulta evidente dal significato inglese del nome.

La rotazione sull'asse spiega bene perché alla particella venga che associato un momento della quantità di moto, ovvero un momento angolare, che nel caso del nucleo viene chiamato più precisamente momento angolare di spin nucleare, \mathbf{I} .

Inoltre, nel caso di particelle cariche, come protoni, elettroni e nuclei, la rotazione fa sì che il loro comportamento sia analogo a quello di una corrente che circola in una spira generando così un campo magnetico. A tali particelle viene quindi associato anche un dipolo magnetico, ovvero un momento magnetico μ .

Il momento angolare di spin nucleare \mathbf{I} e il momento magnetico nucleare μ sono legati tra loro dalla relazione:

$$\mu = \gamma_N \cdot \mathbf{I} \quad (4.10)$$

Dove γ_N viene definito rapporto giromagnetico ed è caratteristico di un determinato nucleo. Naturalmente un'analogia relazione vale anche per qualunque altra particella dotata di spin e di carica elettrica diversa da zero. In figura 4. sono illustrate le correlazioni tra le particelle cariche in rotazione, i campi magnetici e correnti elettriche indotte.

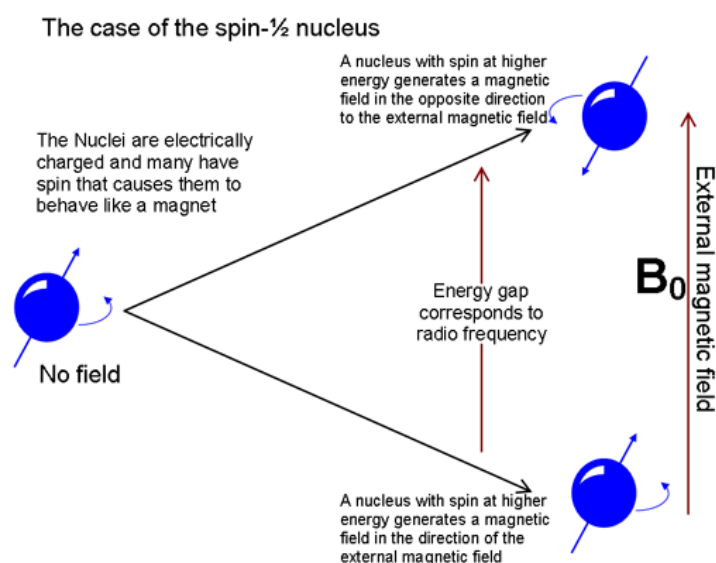


Fig.4.14 Correlazioni fra particelle cariche rotanti, campi magnetici e correnti elettriche

Livelli energetici e interpretazione quantistica dell'assorbimento NMR

Quando un nucleo possiede un moto di spin, il suo momento angolare di spin \mathbf{I} , è soggetto a restrizioni quantistiche, tali che:

$$I = \hbar/2\pi \sqrt{I(I+1)} \quad (4.11)$$

Dove \hbar è la costante di Plank e I è il numero quantico di spin nucleare, che può assumere valori interi o semi-interi (0, $\frac{1}{2}$, 1, $\frac{3}{2}$, $\frac{5}{2}$, ecc) e dipende dalla composizione del nucleo, a seconda che il numero di protoni Z e di neutroni N (che hanno entrambi $I=\frac{1}{2}$) sia pari o dispari.

I nuclei con Z ed N pari, ai quali viene attribuita una forma sferica, non possiedono moto di spin, perché $I=0$: è il caso di ^{12}C e ^{16}O .

I nuclei con Z pari ed N dispari (o viceversa) hanno valori semi-interi di I . A quelli con $I=\frac{1}{2}$ viene attribuita forma sferica (come ^1H , ^{15}N , ^{19}F , ^{13}C), mentre agli altri viene attribuita forma ellissoidale, perché hanno la carica elettrica distribuita in modo asimmetrico (come ^{17}O e ^{35}Cl).

Infine, i nuclei aventi sia Z che N dispari possiedono I intero e viene loro attribuita una forma ellissoidale (come ^2H e ^{14}N). I nuclei con $I=\frac{1}{2}$ possiedono esclusivamente un dipolo magnetico, mentre quelli con $I \geq 1$, avendo una distribuzione asimmetrica delle cariche, possiedono anche un quadrupolo elettrico, cui viene associato un momento di quadrupolo Q , che può essere maggiore di 0 (in cui l'asse maggiore dell'ellissoide coincide con l'asse di rotazione) oppure minore di 0 (quando l'ellissoide ruota intorno al proprio asse minore). In presenza di un vettore campo magnetico \mathbf{B}_0 , il momento angolare \mathbf{I} è soggetto ad un'ulteriore restrizione quantistica, legata alle possibili orientazioni nello spazio del relativo vettore \mathbf{I} , ed è la stessa cosa, ai possibili valori della proiezione di \mathbf{I} lungo la direzione del campo magnetico.

Più precisamente, vale la relazione:

$$I_z = m_I \cdot \hbar/2\pi \quad (4.12)$$

Dove m_I rappresenta il numero quantico nucleare (ovvero a numero quantico di momento angolare di spin) e può assumere $2I + 1$ valori, compresi tra $-I$ e $+I$ e diversi l'uno dall'altro per una unità.

Per particelle come i protoni immerse in un campo magnetico, siccome $I=1/2$, i possibili valori di m_I sono $2(1/2) + 1$, e tali valori saranno $+1/2$ e $-1/2$. il relativo I_z assumerà anch'esso due valori, due orientazioni con relative proiezioni, come rappresentato in Fig 4.15.

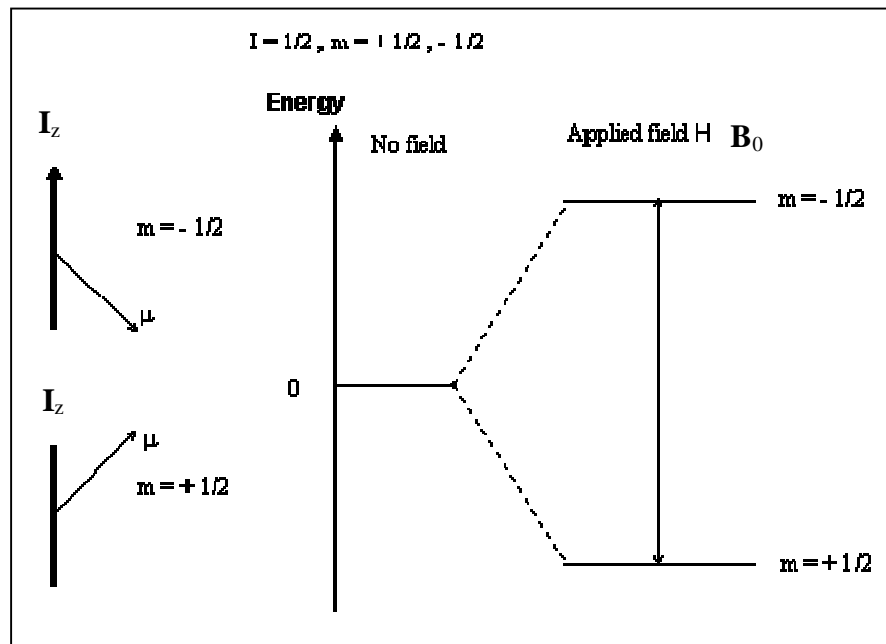


Fig.4.15 Orientazioni permesse del vettore momento angolare di spin I_z e del vettore momento magnetico nucleare μ con relative proiezioni, per un protone immerso in un campo magnetico B_0 .

In assoluta analogia con il vettore I_z , rappresentato in fig4.15, anche la proiezione del momento magnetico nucleare di spin rispetto all'asse z, μ_z , avrà due possibili valori, dati da:

$$\mu_z = \gamma_N m_I h/2\pi \quad (4.16)$$

L'energia potenziale di ognuno di questi livelli è data dalla:

$$E = -\gamma_N m_I B_0 h/2\pi \quad (4.17)$$

Per cui la differenza fra essi diventa:

$$\Delta E = \gamma_N \mathbf{B}_0 \hbar / 2\pi \quad (4.18)$$

A temperatura ambiente, il debole campo magnetico terrestre (circa 0,5 Gauss) rende trascurabile tale differenza energetica, per cui le popolazioni dei due livelli risultano sostanzialmente identiche. Questo spiega perché l'esecuzione di un esperimento NMR, che si propone di osservare le transizioni energetiche da parte dei nuclei attivi, richiede di applicare al campione un campo magnetico esterno piuttosto intenso. Il rapporto fra le popolazioni di due livelli energetici si ottiene dalla relazione di Boltzmann:

$$N_1/N_2 = e^{-\Delta E/RT} \quad (4.19)$$

Dove N_1 e N_2 sono le popolazioni nello stato superiore ed inferiore rispettivamente, ΔE è la differenza di energia, R è la costante generale dei gas e T è la temperatura assoluta.

Nel caso del protone si calcola che a 20°C, per ogni milione di particelle al livello superiore, si ha un eccesso di sole 33 particelle al livello inferiore (pari a $2 \cdot 10^{19}$ particelle per mole), sufficienti tuttavia per raccogliere un segnale adeguato. La transizione energetica viene resa possibile dall'invio, sulla particella immersa nel campo magnetico, di una radiazione elettromagnetica di frequenza opportuna, le cui caratteristiche possono essere desunte dalla relazione fra energia e frequenza delle radiazioni, note come condizione di Bohr:

$$\Delta E = h \cdot \nu \quad (4.20)$$

Unendo tale relazione alla 4.18, si ottiene:

$$h \cdot \nu = \gamma_N \mathbf{B}_0 \hbar / 2\pi \quad (4.21)$$

da cui:

$$\nu = \gamma_N \mathbf{B}_0 / 2\pi \quad (4.22)$$

Ricordando che la velocità angolare $\omega = 2\pi\nu$, si ottiene:

$$\omega = \gamma_N \mathbf{B}_0 \quad (4.23)$$

L'equazione esprime la velocità angolare che il nucleo deve possedere per entrare in risonanza con la componente magnetica della radiazione eccitante.

La grande separazione delle frequenze di risonanza fra nuclei diversi permette la facile discriminazione, ma è anche possibile distinguere fra isotopi dello stesso tipo a seconda del loro intorno nella molecola.

Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati registrati in CDCl_3 su un apparecchio Bruker DRX-400MHz e su un apparato Varian Gemini 300 MHz. I valori di chemical shift riportati nella parte sperimentale, sono riferiti al tetrametilsilano.

4.8 Dynamic Light Scattering

La tecnica del Dynamic Light Scattering (DLS), anche conosciuta come Quasi Elastic Light Scattering (QELS), rappresenta una delle più importanti tecniche per la determinazione delle dimensioni e delle funzioni di distribuzione di nanoparticelle, di qualsiasi composizione chimica, disperse in soluzione.

Si consideri la luce come un'onda elettromagnetica a cui è associato un campo elettromagnetico oscillante. Quando un raggio di luce incontra una particella, il campo oscillante, che è perpendicolare alla direzione di propagazione dell'onda, costringe le cariche delle particelle, soggette quindi ad una forza, ad oscillare con una frequenza uguale a quella della luce incidente. Tali cariche elettriche oscillanti costituiscono una sorgente di radiazione elettromagnetica e pertanto generano quella che viene definita luce scatterata.

Le particelle, a questo punto risultano mutuamente accoppiate in quanto ciascuna viene eccitata dal campo elettromagnetico esterno e da quello risultante diffuso dalle altre.

Normalmente si procede considerando l'ipotesi semplificativa di single scattering, cioè il numero delle particelle è sufficientemente piccolo e la loro distanza

sufficientemente grande da poter ritenere che, nelle vicinanze di ogni particella, il campo totale diffuso da tutte le altre sia piccolo se confrontato con quello esterno.

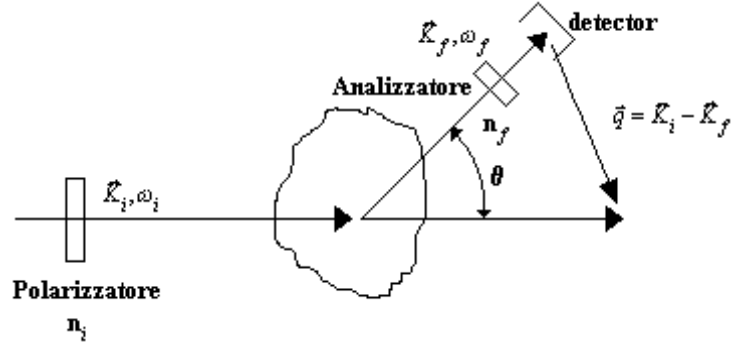


Fig.4.19 Rappresentazione schematica degli esperimenti di light-scattering

Negli esperimenti di light scattering un raggio monocromatico di luce laser attraversa un polarizzatore e raggiunge il campione. La luce incidente è un'onda elettromagnetica piana:

$$E_i(r, t) = n_i E_0 \exp[i(k_i \cdot r - \omega_i t)] \quad (4.24)$$

dove n_i è il vettore unitario nella direzione del campo elettrico incidente, E_0 è l'ampiezza, ω_i è la frequenza e infine k_i è il vettore d'onda dato da:

$$k_i = \left(\frac{\omega_i}{c} \right) \hat{k}_i \quad (4.25)$$

con \hat{k}_i vettore unitario che specifica la direzione di propagazione dell'onda incidente. La luce diffusa dal campione attraversa un secondo polarizzatore ed incide su un detector posto ad un angolo $\tilde{\theta}$.

Il vettore di scattering \vec{q} è definito come:

$$\vec{q} = \vec{K}_i - \vec{K}_f \quad (4.26)$$

dove \vec{K}_i è il vettore che ha direzione coincidente con quella di propagazione dell'onda incidente e \vec{K}_f è il vettore con direzione coincidente con quella dell'onda che arriva al detector.

L'angolo tra \vec{K}_i e \vec{K}_f è chiamato angolo di scattering $\tilde{\theta}$.

Le ampiezze di \vec{K}_i e \vec{K}_f sono rispettivamente date da $\frac{2\pi n}{\lambda_i}$ e $2\pi \tilde{n} \lambda_f$, con λ_i e λ_f

lunghezze d'onda nel vuoto della radiazione incidente e della radiazione scatterata ed n indice di rifrazione del mezzo scatterante.

Poiché la lunghezza d'onda del raggio incidente cambia molto poco nel processo di scattering si può assumere che:

$$|\vec{K}_i| \cong |\vec{K}_f| \quad (4.27)$$

Quindi il triangolo di figura risulta isoscele e la sua ampiezza può essere determinata come segue:

$$q^2 = |\vec{K}_f - \vec{K}_i|^2 = K_f^2 + K_i^2 - 2\vec{K}_i \cdot \vec{K}_f = 2K_i^2 - 2K_i^2 \cos \theta = 4K_i^2 \sin^2 \frac{\theta}{2} \quad (4.28)$$

$$q = 2K_i \sin \frac{\theta}{2} = \frac{4 \cdot \pi \cdot n}{\lambda_i} \sin \frac{\theta}{2} \quad (4.29)$$

L'interazione tra il raggio incidente ed il raggio diffuso definisce una regione V chiamata volume di scattering.

Poiché le molecole nel volume di scattering sono soggette ad interazioni termiche, la loro posizione risulta in continuo cambiamento, questo fa sì che il campo elettrico totale fluttui nel tempo e la luce diffusa sia il risultato di fluttuazioni locali della costante dielettrica del mezzo.

Il vettore \vec{q} specifica proprio la componente del vettore d'onda della costante dielettrica che dà origine al fenomeno di scattering in corrispondenza della direzione definita dall'angolo θ e in un dato punto dello spazio.

Per condurre gli esperimenti di Dynamic Light Scattering viene utilizzato un fascio laser, alla lunghezza d'onda di 488 nm (luce blu), polarizzato verticalmente rispetto al piano di scattering. Al fine di incrementarne la densità di potenza, il fascio viene polarizzato con una lente in vetro piano convessa di focale f_1 pari a 400mm (Melles Griot 01 LPX 313).

La luce diffusa è raccolta ad un angolo θ rispetto alla direzione della luce incidente, in seguito ne viene selezionata la polarizzazione n_f attraverso un analizzatore Glan-Thomson.

La fibra ottica presenta nella sua parte iniziale una lente ad indice di rifrazione variabile lungo il raggio. La luce diffusa raggiunge quindi un fotomoltiplicatore che converte i fotoni in impulsi di corrente che sono successivamente depurati dal rumore attraverso un preamplificatore-discriminatore e solo in seguito mandati ad un correlatore digitale per la generazione della funzione di autocorrelazione.

Capitolo 5

Risultati e discussione

In questo capitolo, vengono presentati e discussi i principali risultati ottenuti per le differenti tipologie di sistemi ibridi e nanocompositi. Essi sono stati organizzati in base alla composizione chimica della matrice polimerica. Per ogni sistema viene riportata la metodologia di sintesi e la caratterizzazione chimico-fisica.

5.1 Nanocompositi ed Ibridi pHEMA/SiO₂ mediante processo sol-gel *in-situ*

Il poli 2-idrossietilmetacrilato (pHEMA) è un polimero biocompatibile, usato per la prima volta negli anni '60, utilizzato per applicazioni biomediche come protesi oftalmiche (lenti a contatto o intraoculari), protesi vascolari, trasporto farmaci e per la sostituzione di tessuti biologici [42-44].

Il pHEMA è un idrogel, assorbe una grossa quantità di acqua senza dissolversi, per la sua consistenza soffice permette di minimizzare irritazioni dovute ad effetti di frizione meccanica.

Si conoscono tre tipi di interazioni dei materiali impiantati ed il tessuto ospite:

1. fissaggio biologico, dovuto alla crescita dell'osso o del tessuto sul materiale;
2. fissaggio morfologico, dovuto ad una complementarietà geometrica (il materiale si rigonfia prendendo la forma della cavità che lo contiene occupando tutto lo spazio libero);
3. fissaggio bioattivo, dovuto allo strato di idrossiapatite che si crea tra il tessuto ed il materiale.

Per le caratteristiche sopra indicate, il pHEMA assicura sia il fissaggio biologico che quello morfologico, ma non quello bioattivo [24, 25].

È possibile far acquisire al pHEMA tale proprietà modificandone la superficie attraverso il metodo biomimetico [45, 46].

In letteratura sono riportati materiali compositi a matrice polimerica in cui la fase inorganica di natura silicatica raggiunge valori fino al 30% in peso. In essi, nonostante la fase inorganica risulti uniformemente distribuita, l'interazione tra di esse non è tale da impedirne un macroscopico mescolamento.

L'obiettivo che ci si è posti è stato quello di realizzare materiali ibridi in cui non si verificasse uno mescolamento macroscopico tra le due fasi. Al tal fine, è stata progettata una sintesi *in situ*, in cui i precursori della silice si trovano nello stesso ambiente di reazione del monomero polimerico (HEMA).

5.1.1 Preparazione del composito pHEMA/SiO₂ al 30%.

Al fine di ottenere un composito a matrice pHEMA contenente una fase silicatica pari al 30% in peso (pHEMA/SiO₂ 30%), indicato di seguito con la sigla T03, è stata seguita la metodologia di seguito illustrata [47].

In un recipiente sono stati sciolti 5,00ml di HEMA in 7,88ml di una soluzione di NH₃ in etanolo (2,0M), e successivamente sono stati aggiunti 6,00ml di TEOS e 5,68ml di H₂O bi-distillata. Il sistema è stato sottoposto ad agitazione magnetica a temperatura ambiente per un tempo sufficiente a far avvenire le reazioni di idrolisi e condensazione, caratteristiche del processo sol-gel, in presenza del monomero. La quantità di alcossido introdotta dovrebbe consentire una percentuale di silice finale pari al 30% del composito. Dopo mezz'ora è stato aggiunto l'iniziatore radicalico della polimerizzazione, l' α,α' -azoisobutirronitrile (AIBN). Dopo altri venti minuti il campione è stato posto a 60° C per due ore al fine di far evaporare l'eccesso di acqua, etanolo ed ammoniacca. Infine, il campione è stato sottoposto ad una cura termica consistente in un trattamento ad 80° C per tutta la notte ed uno a 90° C per due ore in stufa.

Dopo la cura il campione è stato lavato con acqua bi-distillata per tre settimane, sostituendo l'acqua ogni due giorni, al fine di rimuovere monomeri non polimerizzati e poi è stato essiccato in stufa a 70° C per 24 ore. Il campione ottenuto si presenta bianco e rigido.

Per verificare la presenza della silice, il campione è stato sottoposto ad analisi FT-IR. Nella Fig.5.1 vengono riportati gli spettri FT-IR del pHEMA tal quale (a) e del nanocomposito (b). Lo spettro (b) relativo al nanocomposito è caratterizzato dalla presenza dei picchi tipici sia del pHEMA che della silice. In particolare, in tale spettro è possibile notare un marcato incremento della banda a 1100 cm^{-1} , dovuto alla sovrapposizione della banda relativa ai gruppi del pHEMA con quella relativa ai movimenti di stretching dei legami Si-O-Si presenti nella fase inorganica, ciò indica la presenza di silice. Inoltre, lo spettro (c), ottenuto dalla sottrazione dello spettro del pHEMA (a) da quello del composito (b), risulta molto simile a quello tipico delle nanoparticelle di silice, spettro (d). I risultati ottenuti dall'analisi FT-IR e la non trasparenza del campione prodotto, suggeriscono la presenza di due fasi distinte, una ricca in pHEMA e l'altra ricca in SiO_2 . Eventuali legami covalenti potrebbero formarsi a seguito di reazioni di condensazione tra i gruppi ossidrilici del pHEMA e i gruppi silanoli. Le bande relative a tali legami Si-O-C si trovano intorno a 1000 cm^{-1} , ed in questo caso l'analisi FT-IR non ne consente una facile individuazione, tuttavia dati riportati in letteratura mostrano l'assenza di tali legami in compositi così prodotti, pertanto è lecito escludere la formazione di una singola fase organo-inorganica.

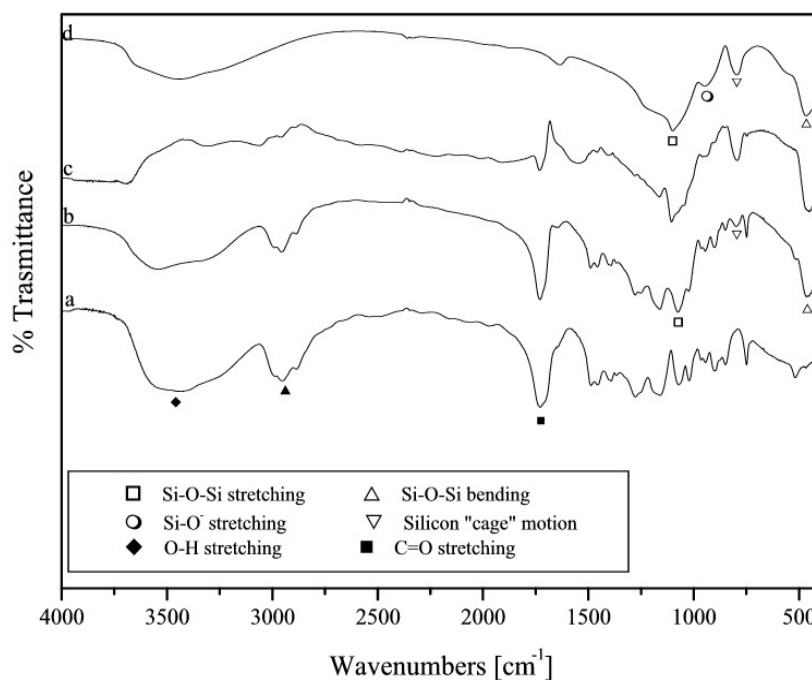


Fig.5.1 Spettri FT-IR a) pHEMA; b) nanocomposito; c) sottrazione dello spettro a da quello b; d) nanoparticelle di silice.

L'analisi termogravimetrica, riportata in Fig.5.2, conferma che la procedura adottata permette di ottenere una percentuale di fase inorganica pari al 30% in peso, corrispondente a quella desiderata. Dunque, tale metodologia non comporta perdite di campione nei passaggi di processo.

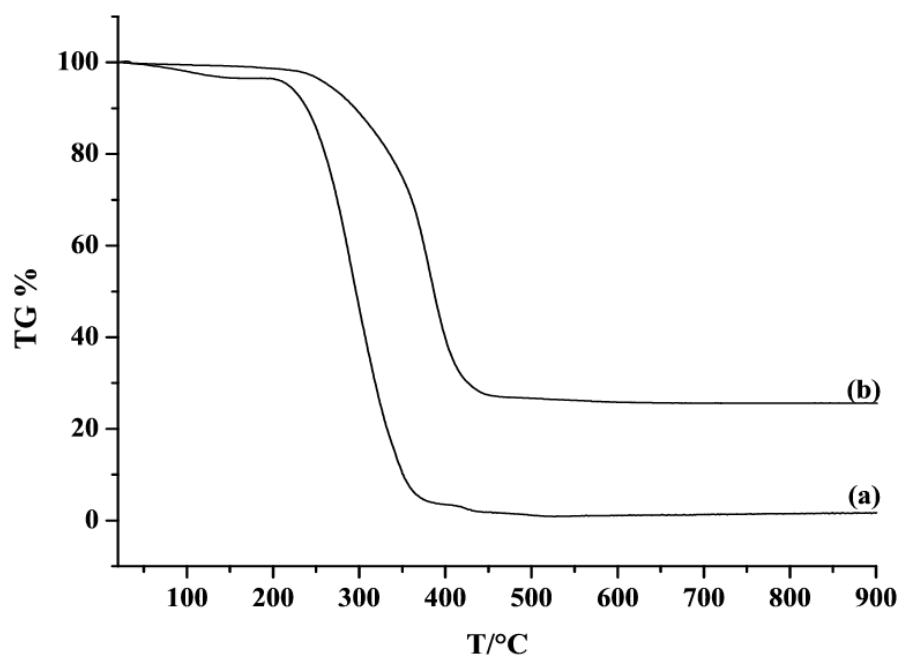


Fig.5.2 Curve termogravimetriche a) pHEMA ; b) nanocomposito

Dal confronto dell'analisi DTA (Fig.5.3) è stato possibile valutare un incremento della temperatura di transizione vetrosa (Fig.5.3b) rispetto al polimero tal quale (Fig.5.3a) di circa 30°C.

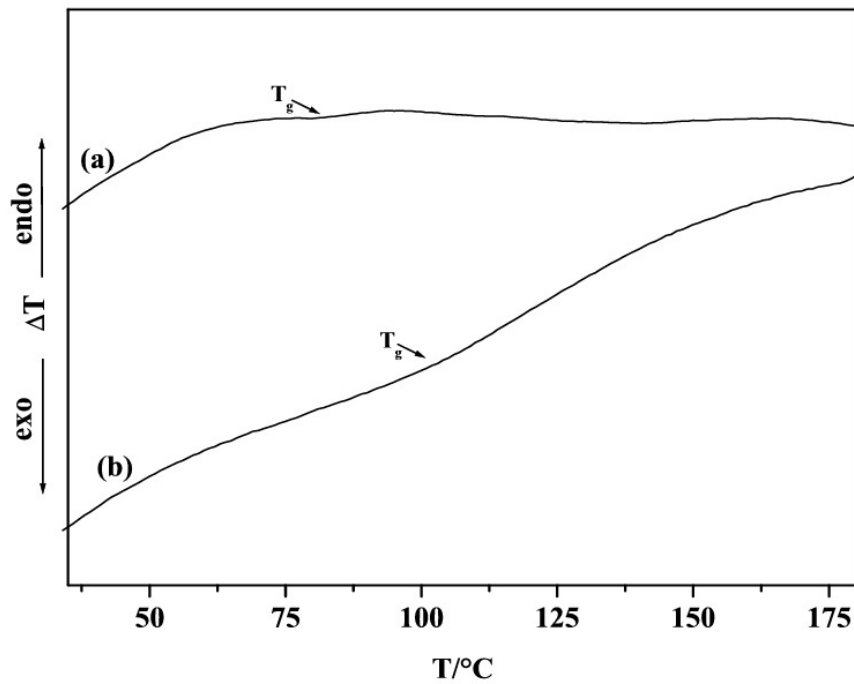


Fig.5.3 Curve DTA a) pHEMA; b) nanocomposito

Sono inoltre state confrontate le proprietà di swelling del T03 con quelle del pHEMA.

In Fig.5.4 vengono riportate le cinetiche di swelling $m_w - m_0 / m_0$ (dove con m_w si indica la massa del campione esposto all'acqua e m_0 la massa del campione secco) relative al pHEMA e al T03. Quest'ultimo mostra un rapporto di swelling maggiore rispetto al polimero tal quale, tale incremento può essere attribuito alla presenza di silice idrata nel composito, che lo rende più idrofilico.

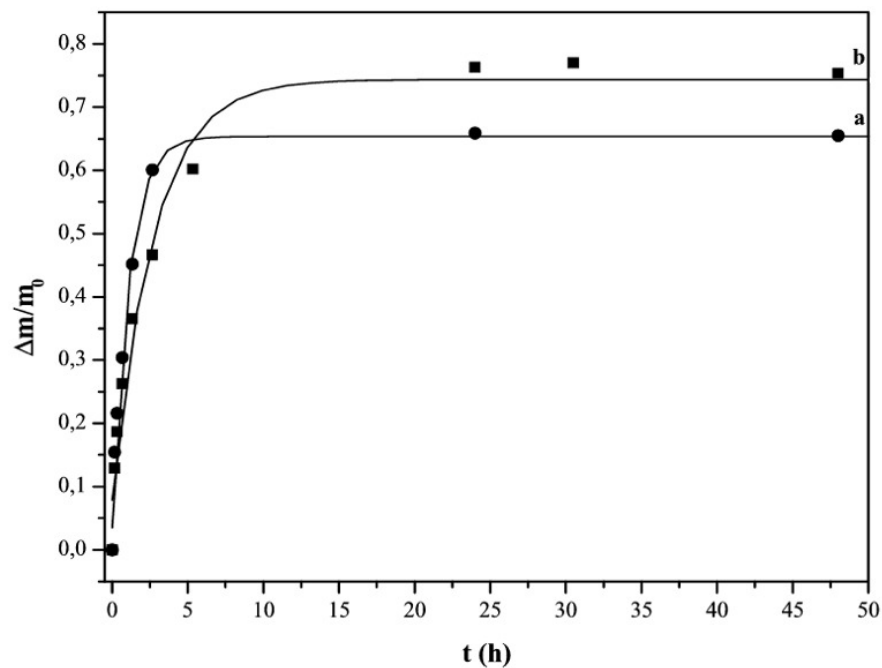


Fig.5.4 Cinetica di swelling: a) pHEMA; b) nanocomposito.

Il nanocomposito ottenuto è stato sottoposto a prove di bioattività, realizzate attraverso l'immersione in una soluzione acellulare, la cui composizione simula il plasma sanguigno (SBF). Nelle figure 5.5 e 5.6, sono riportati rispettivamente la micrografia ottenuta al SEM e lo spettro EDS, relativi al campione trattato 14 giorni in SBF. La micrografia SEM mostra una superficie uniformemente ricoperta di cristalli globulari. L'analisi EDS conferma che tali cristalli sono di idrossiapatite.

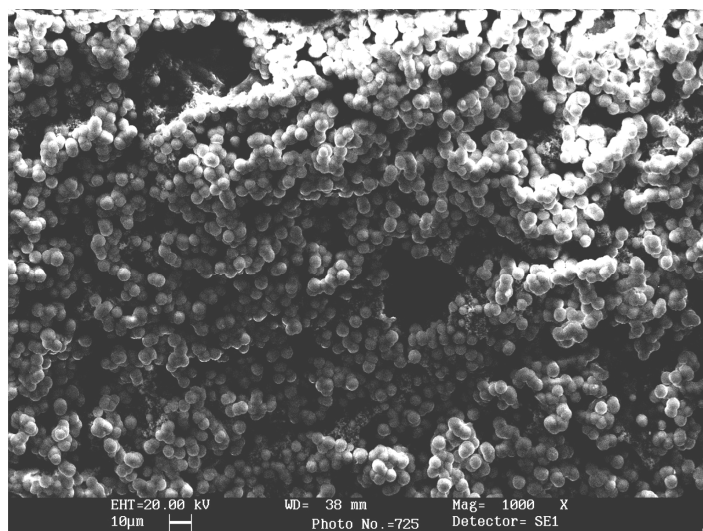


Fig.5.5 Micrografia composito dopo 14 giorni in SBF

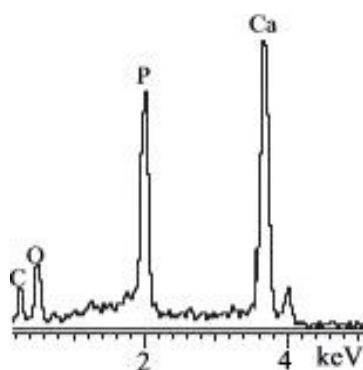


Fig.5.6 Spettro EDS del composito dopo 14 giorni in SBF

5.1.2 Preparazione di ibridi *p*HEMA/SiO₂ a contenuto variabile di silice.

È possibile migliorare l'interazione tra le fasi che costituiscono il nanocomposito, introducendo gruppi funzionali sulla superficie delle particelle, in grado di formare legami chimici con la matrice organica. A tal fine come precursore della fase inorganica è stato usato, oltre al TEOS, anche il 3-amminopropiltrietossisilano (APTS), che possiede un gruppo ammino propilico non idrolizzabile.

In questo caso si procede attraverso un I Stadio in cui viene sintetizzato un precursore ibrido (PI) utilizzando HEMA e APTS; ed un II Stadio in cui attraverso il processo sol-gel *in situ* vengono sintetizzati gli ibridi a diverso contenuto di silice.

Sintesi e caratterizzazione del precursore ibrido

È stata preparata una miscela di HEMA e di APTS, in modo da avere un rapporto in moli pari ad 1 [48, 49]. Il solvente prodotto dalla reazione è stato allontanato in stufa ed il processo è stato seguito attraverso l'evoluzione nel tempo dello spettro di risonanza magnetica nucleare al ¹³C (¹³C NMR) della miscela. Nell'analisi ¹³C NMR l'intensità del segnale del carbonio è funzione dei protoni sostituiti. I carboni in cui i protoni sono sostituiti mostrano un segnale debole rispetto ai carboni dei gruppi -CH₃ e =CH₂, caratterizzati da un'intensità molto alta del segnale. Dall'analisi del segnale è possibile fare un'adeguata determinazione

quantitativa dei gruppi che subiscono delle modifiche. In tabella 5.1 sono riportati i valori dei chemical shift per l'HEMA e l'APTS in cloroformio deuterato.

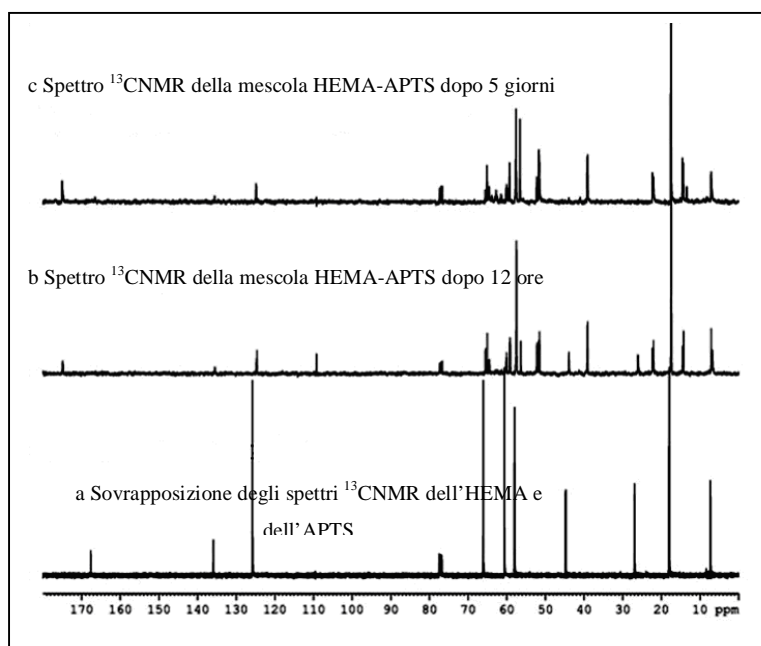


Fig.5.7 Spettri NMR ^{13}C : a) sovrapposizione di HEMA e APTS, b) mescola di HEMA e APTS dopo 12 ore, c) mescola di HEMA e APTS dopo 5 giorni.

Dai risultati ottenuti (Fig.5.7) è possibile affermare che avviene un attacco nucleofilo da parte del gruppo amminico dell'APTS verso un gruppo estereo presente nell'HEMA, il cui meccanismo è riportato in Fig.5.8.

Tab.5.1 Valori dei chemical shift all'NMR ^{13}C ai gruppi assegnati di HEMA e APTS in CDCl_3

HEMA		APTS	
-CH ₃	17.9	-CH ₃	17.8
-CH ₂ OH	60.4	-OCH ₂ -	57.9
-OCH ₂ -	65.9	SiCH ₂ -	7.5
=CH ₂	125.1	-CH ₂ -	26.4
=C<	135.9	-H ₂ NCH ₂ -	44.3
C=O	167.8		

Lo spettro ^{13}C NMR registrato dopo cinque giorni appare notevolmente diverso da quello della mescola iniziale. Nella regione relativa ai carboni ibridizzati sp^2 a 25ppm c'è una perdita di segnale ed inoltre c'è una variazione dei valori di

chemical shift relativi ad altri carboni. La regione alifatica mostra un notevole aumento tipico nella formazione di un nuovo legame sigma. In particolare, la regione tra 20-50ppm (sp^3 segnale C-N) mostra la scomparsa dei segnali dell'APTS, insieme con la comparsa di nuovi segnali (Fig.5.7 b,c).

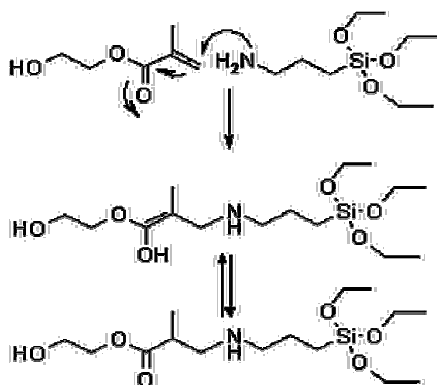


Fig.5.8 Meccanismo di reazione tra APTS ed HEMA, proposto sulla base degli spettri ^{13}C NMR ottenuti.

Dai risultati ^{13}C NMR è possibile ottenere una valutazione della quantità di reagenti consumati. Infatti, i due gruppi dell'HEMA che rilassano per primi $=\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$ (rispettivamente a 125.1 e 17.9 ppm), sono presenti inizialmente in un rapporto d'intensità di 1:1 (Fig.5.7 a), mentre dopo un tempo di reazione pari a 5giorni tale rapporto è più piccolo di 1: 10 (Fig.5.7 c). Questa variazione conferma che le modifiche strutturali ottenute a seguito di un'addizione di Michael lasciano invariati i gruppi metilici della parte olefinica. Inoltre, attraverso i tempi di rilassamento dei carboni di questi due gruppi, è possibile stimare un residuo di HEMA non reagito inferiore al 10%. Dai dati riportati in Fig.5.7 è possibile dimostrare la formazione di un addotto tra l'ammina nucleofila e l'accettore di elettroni in accordo con il meccanismo di reazione riportato in Fig.5.8.

La reazione può essere seguita anche attraverso l'analisi FT-IR. La Fig.5.9 mostra gli spettri FT-IR per la miscela HEMA-APTS, subito dopo aver mescolato (a) e dopo 6 giorni a 40°C (b). L'HEMA presenta una larga banda intorno a 3400cm^{-1} , il cui centro a 3429cm^{-1} , attribuita allo stretching degli $-\text{OH}$ e dovuta ad una grande varietà di legami a idrogeno che si formano tra i gruppi idrossilici . La

mescola HEMA, APTS sembra libera da acqua, infatti non ci sono le bande tipiche a 2130 e 1650cm⁻¹ (H-O-H bending) e a 700cm⁻¹.

A 1727cm⁻¹ si nota un forte e netto picco che corrisponde allo stretching dei gruppi carbossilici (C=O). La banda localizzata a 1160cm⁻¹ è stata attribuita al legame C-O del gruppo estereo nell'HEMA. La banda tra 2700 e 3100cm⁻¹ è associata allo stretching simmetrico e asimmetrico C-H presente nei gruppi CH₂ e CH₃, (vedi tabella 5.2) come riportato in letteratura.

I picchi intorno a 1090 cm⁻¹ corrispondono allo stretching del legame Si-O; la spalla nelle sue vicinanze (1100-1165cm⁻¹), così come il picco a 960 cm⁻¹, sono dovuti ai movimenti relativi ai legami Si-O-C₂H₅, mentre il picco a 870cm⁻¹ è dovuto allo stretching Si-C.

La banda nell'intorno 3450-3250cm⁻¹ può essere attribuita allo stretching N-H, mentre quelle a 1606 e 770cm⁻¹ corrispondono alla deformazione dentro e fuori dal piano di N-H dell'ammina primaria, rispettivamente.

Tab.5.2 Bande dei segnali FT-IR attribuite all'HEMA

Frequenza (cm ⁻¹)	Possibili assegnazioni
3439	ν (OH)
2952	ν_{as} (CH ₂ , CH ₃)
2887	ν_s (CH ₂ , CH ₃)
1727	ν (C=O)
1635	ν (C=C)
1456-1486	δ (CH ₂)
1365-1390	(CH ₂) twist e rock
1252-1274	δ (OH)
1160	ν (C-O)
1077	ν (C-O-C)
850	δ (CH) rocking
750	ν (-C-O-)

Com'è possibile notare in Fig.5.9, la banda a 1606 cm⁻¹, corrispondente alla deformazione del gruppo N-H, scompare quando si fanno interagire per un tempo sufficiente l'HEMA e l'APTS.

Come si nota dallo spettro (Fig.5.9 b) la banda a 1606cm⁻¹ scompare ed inoltre, appaiono due picchi a 1052 e 880cm⁻¹ attribuibili allo stretching di C-O e

all'oscillazione di CH₂ in etanolo. Inoltre, il picco a 1390cm⁻¹ si sposta a numeri d'onda più bassi a causa delle vibrazioni twisting e rocking dell'etanolo.

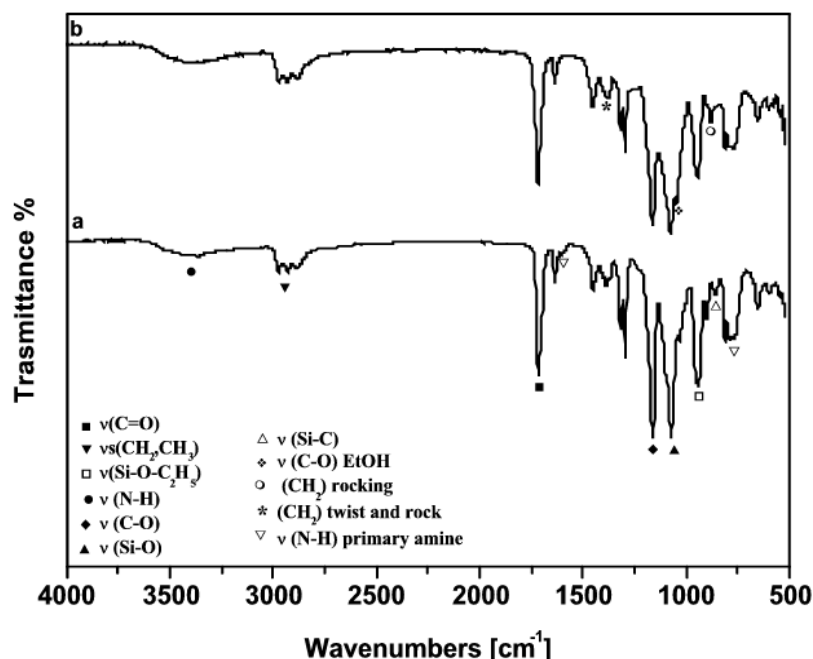


Fig.5.9 Spettri FT-IR ottenuti dalla miscela HEMA-APTS a) al tempo zero; b) dopo 6 giorni a 40°C

Gli spettri FT-IR riportati in Fig.5.9 confermano il meccanismo di reazione proposto infatti, la banda a 1606cm⁻¹ scompare contemporaneamente alla comparsa dei picchi relativi all'etanolo spettro b.

Sintesi e caratterizzazione degli ibridi a diverso contenuto di silice

In base alla concentrazione finale di silice desiderata, nella miscela del PI (I Stadio) sono state sciolte le opportune quantità di TEOS e APTS (nel rapporto molare di 1:1), e di HEMA (soluzione 1). Quindi, NH₃ (2,0M in etanolo) ed H₂O sono stati aggiunti alla soluzione 1, in modo da rispettare i seguenti rapporti molari nella soluzione finale: NH₃/(TEOS + APTS) = 0,588; H₂O/(TEOS + APTS) = 11,8.

Le soluzioni finali sono state poste in agitazione magnetica a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi è stato aggiunto l'iniziatore radicalico (AIBN) in concentrazione dello 0,1% in peso rispetto al peso del monomero HEMA. Tali miscele sono state mantenute in agitazione per 20 minuti a temperatura ambiente e poi sono state poste in un bagno termostato a 60°C per 2 ore per rimuovere i

solventi. Infine, ogni soluzione è stata sigillata e curata a 80°C per tutta la notte e a 90°C per 2 ore. Dopo la cura termica, i campioni ottenuti sono stati lavati con H₂O bidistillata per 3 settimane, per rimuovere residui di HEMA, e poi essiccati in stufa a 70°C per 24 ore. I campioni ottenuti a diverso contenuto di silice, 10, 20 e 30% in peso, sono stati indicati rispettivamente con le sigle AT01, AT02 e AT03. Tutti i campioni appaiono trasparenti e rigidi.

Nella Fig.5.10 sono riportati gli spettri FT-IR dei diversi campioni. All'aumentare del contenuto di silice è possibile notare il progressivo decremento della banda a 1715cm⁻¹ tipica del pHEMA, rispetto alla banda a 1630cm⁻¹, relativa all'H₂O presente all'interno dei pori.

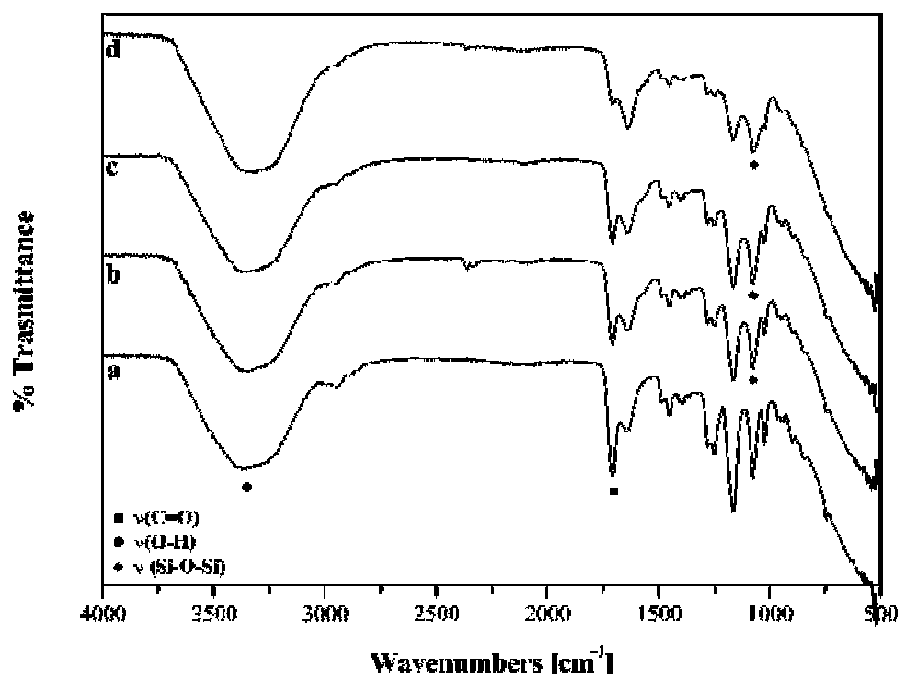


Fig.5.10 Spettri FT-IR a) pHEMA; b)AT01; c) AT02; d)AT03.

Lo spettro a di Fig.5.10 mostra le tipiche bande di assorbimento del pHEMA. È possibile notare la diminuzione del contenuto di polimero negli ibridi. Infatti, all'aumentare del contenuto di silice, i picchi a 1715cm⁻¹ e quelli nelle regioni 2880-2950cm⁻¹ e 1380-1480cm⁻¹ diminuiscono in intensità rispetto al picco a 1630cm⁻¹ che corrisponde all'H₂O libera nella struttura porosa.

Gli spettri di Fig.5.10 (b, c, d) mostrano un graduale aumento della banda a 1100cm^{-1} dovuto alla sovrapposizione dei gruppi del pHEMA con gli stretching Si-O-Si (1100cm^{-1}), a conferma della presenza della fase silicatica.

I campioni sono stati sottoposti ad analisi termogravimetrica (Fig.5.11).

Le curve termogravimetriche in Fig.5.11 evidenziano due aspetti importanti:

- gli ibridi esibiscono una migliore stabilità termica rispetto al polimero tal quale .
- lo spostamento della temperatura di decomposizione degli ibridi (280°C) a valori più alti rispetto al polimero tal quale (185°C) non è funzione della quantità di silice presente;
- il residuo percentuale in massa, permette di risalire al contenuto di silice nei compositi, che corrisponde a quello previsto nella sintesi, rispettivamente pari al 10%, 20% e 30% in peso.

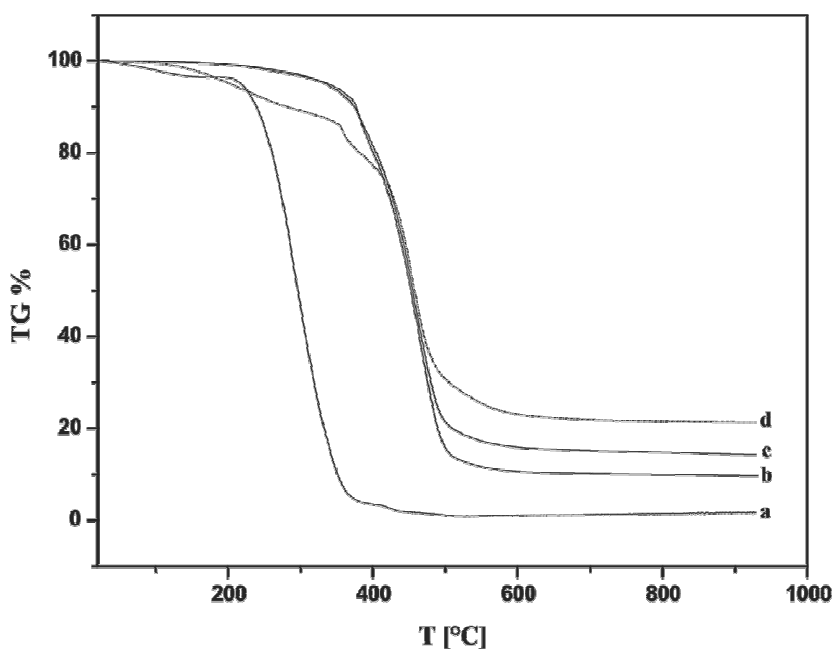


Fig.5.11 Curve TG: a) pHEMA; b) AT01; c) AT02; d)AT03.

La Fig.5.12 mostra lo spettro FT-IR del residuo raccolto dopo la decomposizione termica rappresentativo di ogni ibridi. Il picco a 1100cm^{-1} è attribuito ai moti di stretching delle unità SiO_4 , quello a 470cm^{-1} al bending Si-O-Si, mentre il picco 800cm^{-1} è assegnato alla vibrazione del legame Si-O-Si tra due tetraedri adiacenti. La spalla a 950cm^{-1} può essere attribuita alle vibrazione di gruppi Si-O non legati.

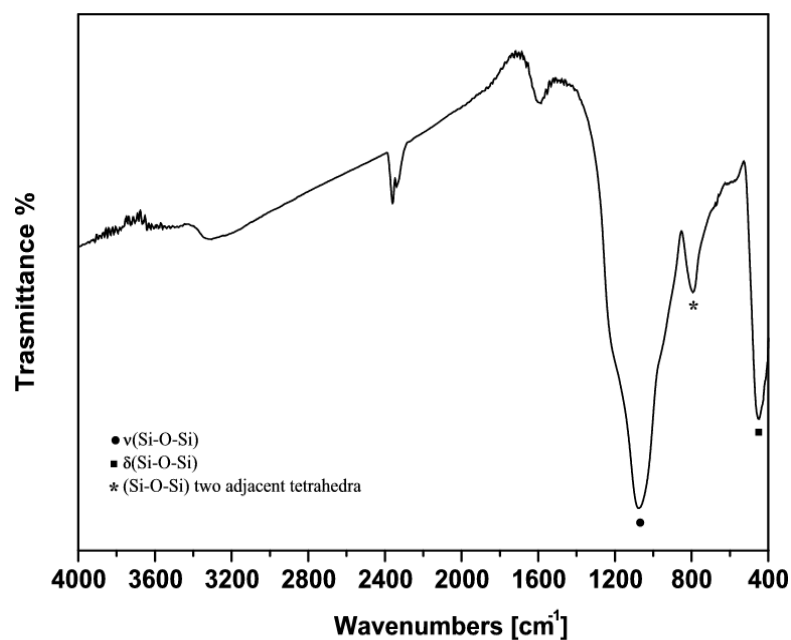


Fig.5.12 Spettro FT-IR del campione residuo dopo TG, rappresentativo della composizione di tutti gli ibridi

In Fig.5.13 sono riportate le curve DTA del pHEMA e degli ibridi pHEMA/SiO₂. Il pHEMA tal quale presenta un valore della T_g pari a 90°C mentre per gli ibridi, indipendentemente dalla percentuale di silice, presentano un valore della T_g pari a 112°C. La temperatura di transizione vetrosa è stata valutata come il punto di massimo della derivata della curva DTA.

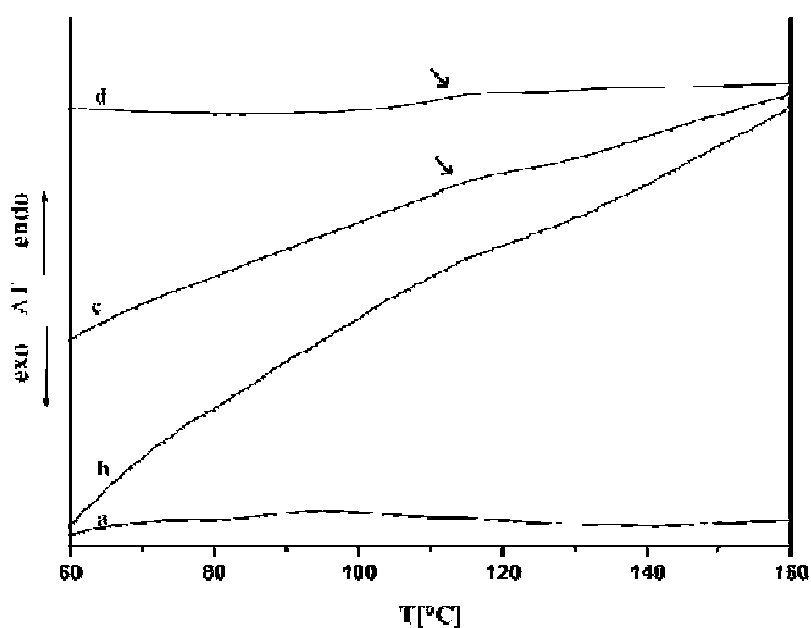


Fig.5.13 Curve DTA a) pHEMA; b) AT01; c) AT02; d)AT03.

Tale aumento è giustificato da una ridotta mobilità delle catene di pHEMA dovuta alla buona adesione ottenuta tra le due fasi. L'adesione potrebbe essere così forte anche a causa di interazioni di tipo fisico tra i gruppi -OH presenti in entrambe le fasi. Infine, i domini rigidi di silice rappresentano un ostacolo al movimento delle catene polimeriche, definito "costrizione topologica", che spesso causa un aumento della temperatura di transizione vetrosa anche lì dove l'affinità tra le fasi è minore.

Un'ulteriore caratterizzazione dei campioni è stata ottenuta attraverso misure di swelling. Le cinetiche di swelling di ogni ibrido sono riportate in Fig.5.14. Tutti i materiali raggiungono il punto di saturazione. Il pHEMA e l'AT03 presentano un equilibrio di swelling confrontabile intorno al 67% in peso, in quanto le piccole differenze tra i rapporti ricadono nell'incertezza sperimentale ($\pm 2\%$), mentre per l'AT01 e l'AT02 è stato ottenuto un valore del 60%.

Per spiegare il particolare rapporto di swelling dell'AT03 occorre considerare che tale rapporto per gli idrogeli dipende dal volume libero, dal grado di flessibilità delle catene, dalla densità reticolare e dall'idrofilicità. Da un lato l'introduzione tra le catene polimeriche di particelle di silice causa una diminuzione del rapporto di swelling, dall'altro la presenza di silice idrata nel composito lo rende più idrofilico aumentando il rapporto di swelling. In questo caso i due effetti si controbilanciano. Mentre negli ibridi a percentuale minore di silice sono predominanti l'aumento di densità di reticolazione e la costrizione topologia.

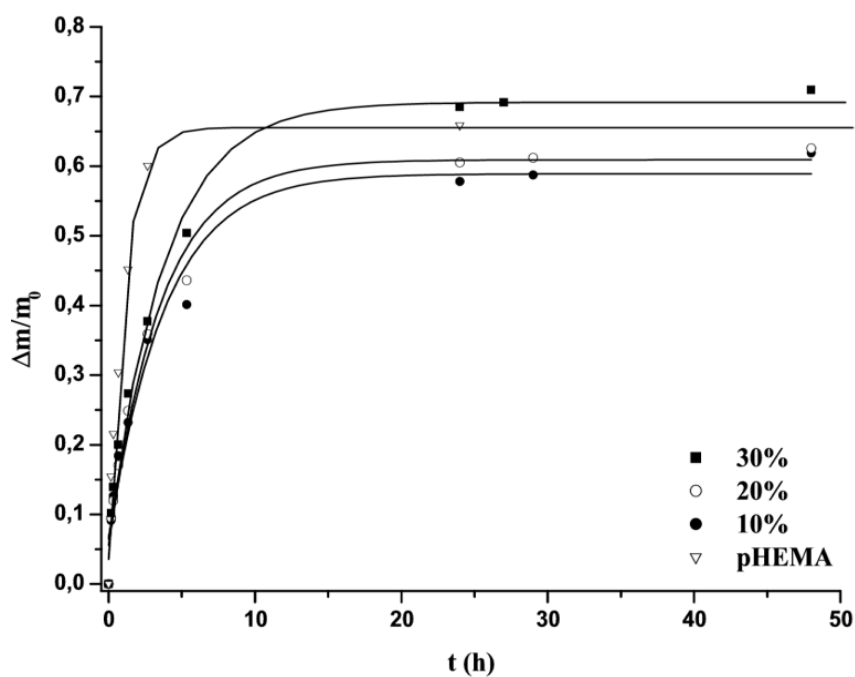


Fig.5.14 Cinetica di swelling : a) pHEMA; b) ibridi pHEMA/SiO₂ al 10%; c) 20%; d)30%.

Per valutare la bioattività degli ibridi, i campioni sono stati immersi per differenti tempi in SBF.

Di seguito sono riportate le micrografie SEM e le immagini EDS degli ibridi Fig.5.15, rispettivamente dopo 7 e 14 giorni di immersione in SBF.

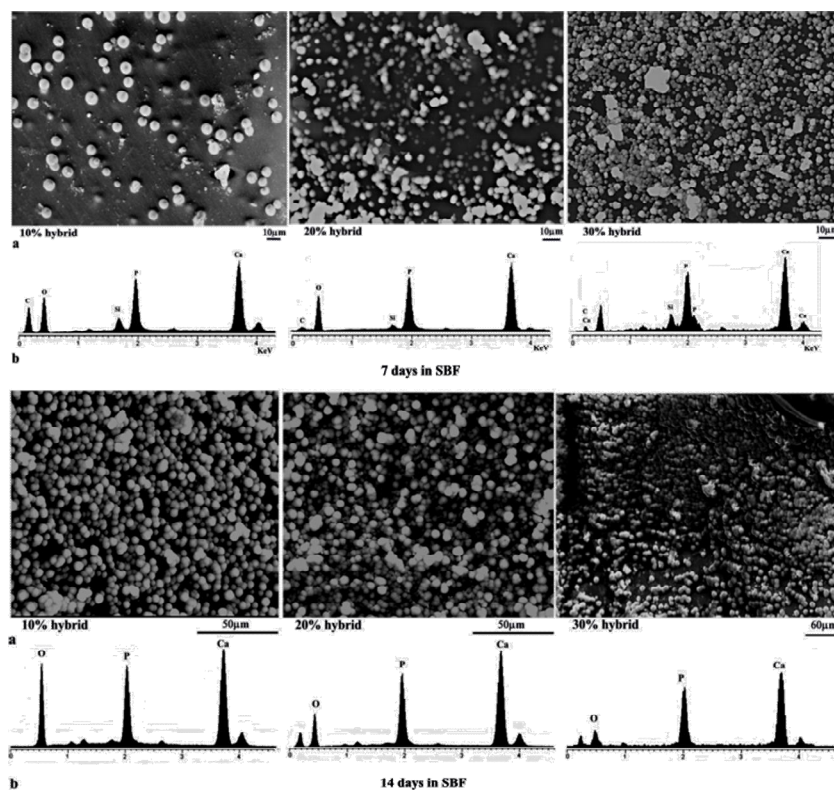


Fig.5.15 Micrografie SEM a); spettri EDS: b) degli ibridi pHEMA/SiO₂ al 10%; c) 20%; d) 30% dopo 7 e 14 giorni in SBF

La cinetica di deposizione dell'apatite è influenzata dal contenuto di silice. Nell'unità di tempo, maggiore è il contenuto di silice, maggiore è il numero di cristalli globulari depositati per unità di superficie.

5.1.3 Confronto dei campioni T03 e AT03

Come illustrato nei precedenti capitoli, le condizioni di sintesi di un materiale sono critiche nella determinazione delle proprietà finali.

Nel caso specifico dei campioni pHEMA/SiO₂, la variazione di uno solo dei parametri (l'APTS) nella metodologia di sintesi, ha permesso di ottenere due materiali compositi il T03 e l'AT03 che, pur contenendo la stessa percentuale di silice, mostrano proprietà differenti.

Dal confronto delle immagini SEM dei campioni Fig5.16, si nota che mentre il T03 presenta una netta separazione di fase, l'AT03 appare omogeneo anche ad alte risoluzioni. In particolare, la fase inorganica nel T03 è composta di particelle

sferiche di diametro pari a circa 400nm, mentre il campione AT03 rivela una morfologia bifasica con domini inorganici di dimensioni comprese tra i 10 e i 20nm. Questo dato è confermato sia dall'immagine TEM che dalla distribuzione dimensionale delle particelle della fase inorganica (DLS) riportati rispettivamente nelle figure 5.17 e 5.18. Inoltre, come si evince dall'immagine TEM, il contorno tra la fase organica e quella inorganica non è distinguibile, e ciò indica una più stretta interazione tra di esse.

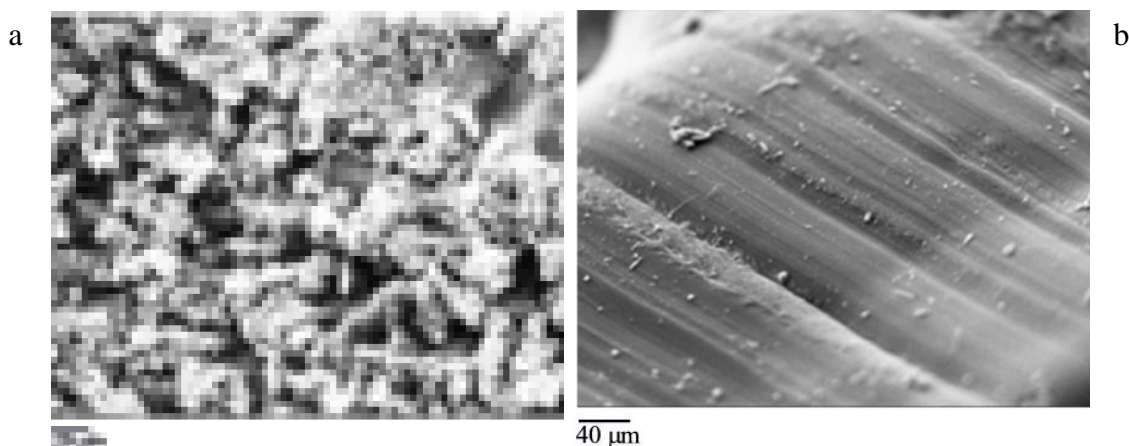


Fig.5.16 Confronto micrografie SEM a) T03 e b) AT03

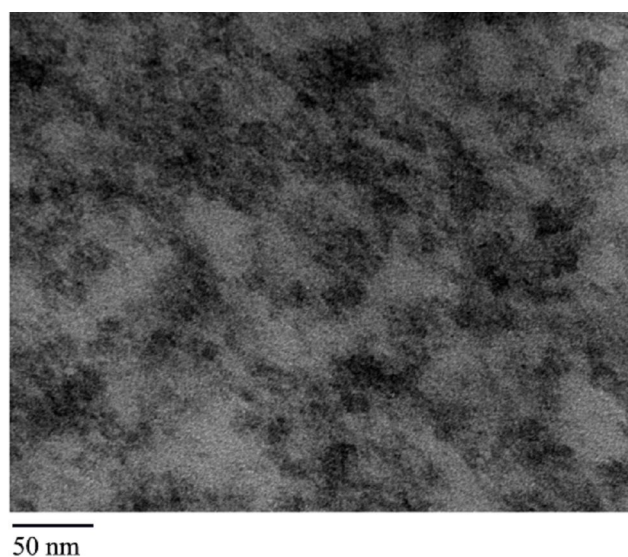


Fig.5.17 Micrografia TEM del campione AT03

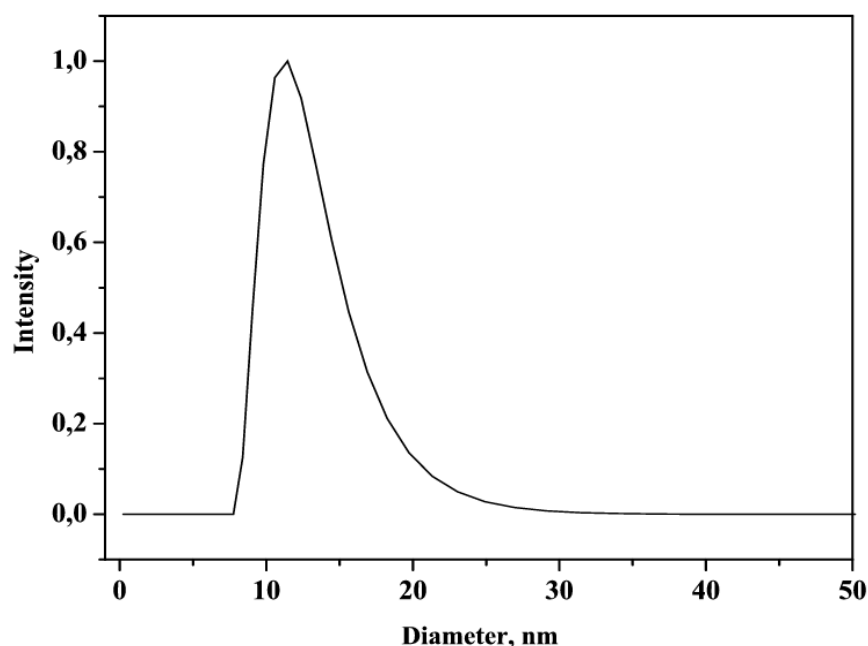


Fig.5.18 Distribuzione dimensionale delle particelle della fase inorganica.

L'interazione tra il polimero e la silice può inibire un'eventuale separazione di fase. L'introduzione di interazioni forti tra le fasi porta a separazioni di fase talmente piccole da non essere rilevabili nel visibile, per cui il materiale si presenta trasparente. Proprio perché così forti, le interazioni tra le fasi nel campione AT03 giocano un ruolo maggiore nella determinazione delle proprietà del materiale rispetto al T03, che tra l'altro appare opaco in quanto in esso sono presenti solo legami a ponti idrogeno, troppo deboli per evitare una separazione di fase.

Relativamente agli spettri FT-IR di Fig.5.19 la diminuzione dei picchi caratteristici dei campioni suggerisce che l'immersione in SBF porta alla formazione di uno strato di gruppi $P-O_4$ confermato dalla comparsa del picco relativo ai suddetti gruppi. I risultati trovano conferma nelle immagini SEM, EDS e nei raggi X.

In figura 5.20 si riportano la micrografia SEM (a) e lo spettro EDS (b) dei materiali immersi 21 giorni in SBF. È possibile notare una superficie coperta di cristalli globulari di idrossiapatite (Fig.5.20a) come mostrano i picchi del Ca e del P, con una distribuzione uniforme, confermata dall'assenza del picco del silicio nello spettro EDS (Fig.5.20b). Per il campione AT03 si riporta anche lo spettro XRD (Fig.5.21) del campione immerso 21 giorni in SBF che mostra due massimi

di diffrazione a $2\theta = 32^\circ$ e $2\theta = 26^\circ$ caratteristici della fase apatite. La presenza di una fase silicatica rende i campioni bioattivi, indipendentemente dal tipo di interazioni presenti tra le fasi.

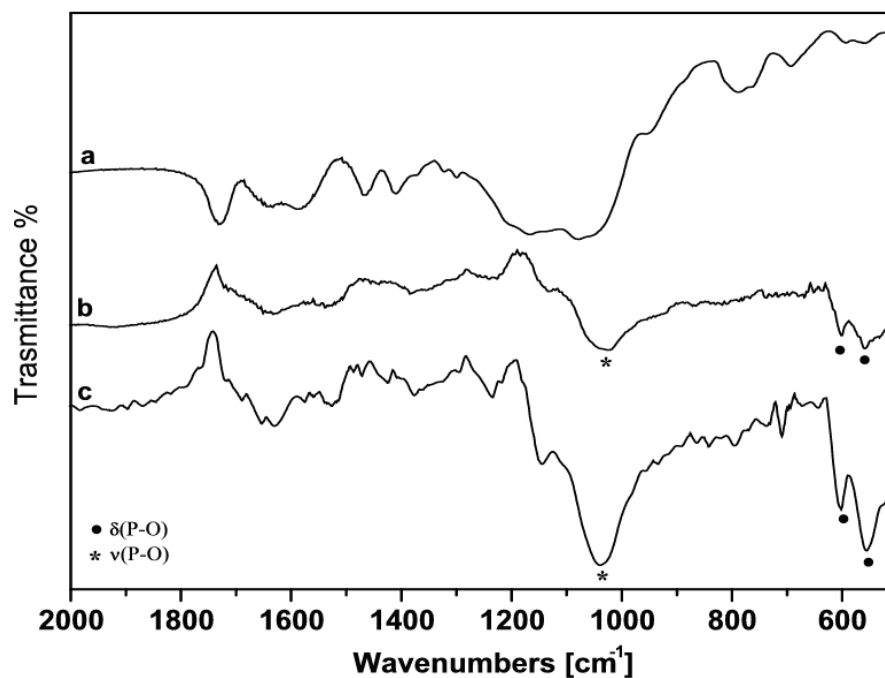


Fig.5.19 Spettri FT-IR del campione AT03 a) prima dell'immerso in SBF; b) dopo 14 giorni e c) dopo 21 giorni in SBF

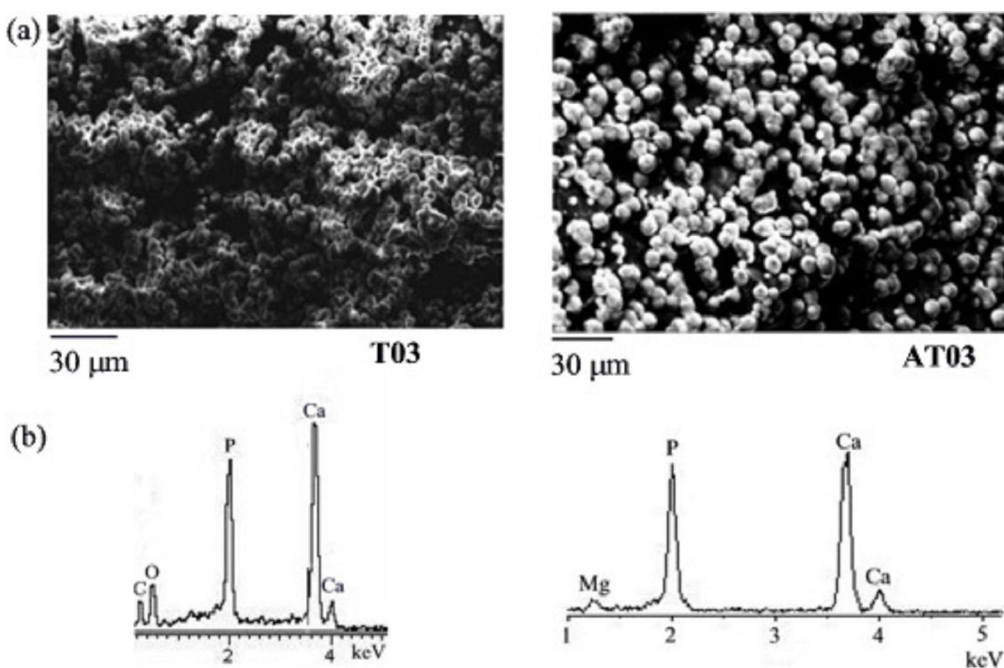


Fig.5.20 a) Micrografia SEM e b) analisi EDS di T03 e AT03, immersi 21 giorni in SBF

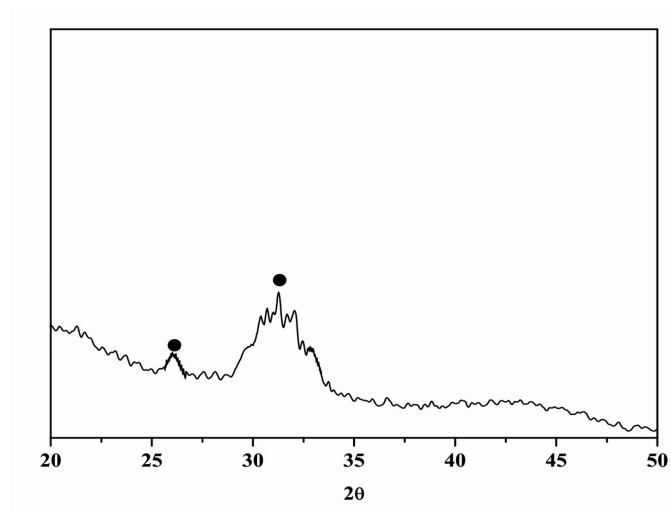


Fig.5.21 Spettro XRD dell'AT03 immerso 21 giorni in SBF

Entrambi i campioni, rispetto al pHEMA tal quale, mostrano un incremento nel valore della T_d , indice di una maggiore stabilità termica (Fig.5.22).

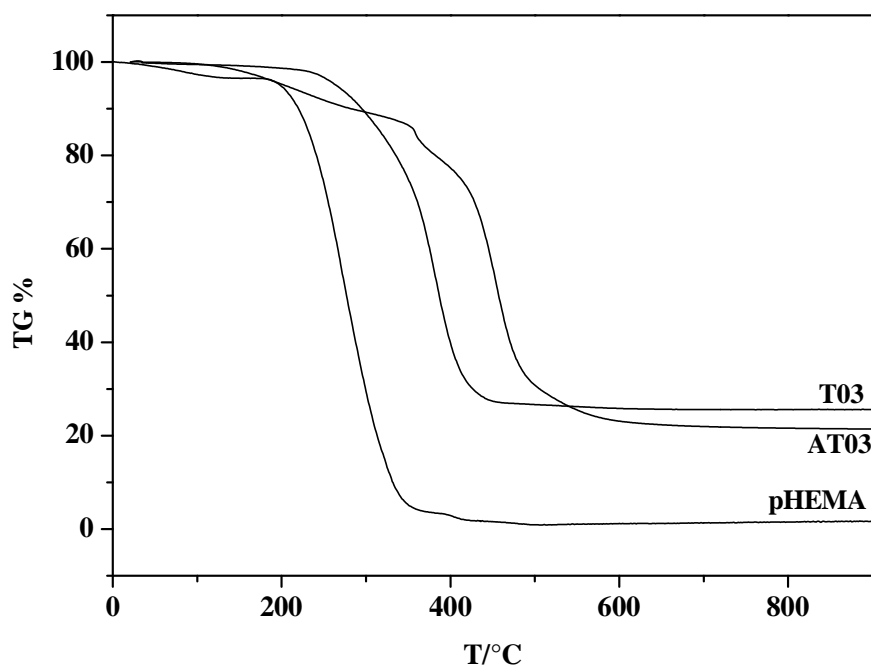


Fig5.22 Curve TG

Rispetto all'AT03, il campione T03 mostra un equilibrio di swelling più alto. Tra i vari effetti che influenzano questo equilibrio nel campione T03 l'effetto idrofobico è maggiore, e ciò è imputabile al fatto che la silice presente, essendo meno fortemente legata alla fase organica, risente maggiormente dell'interazione con l'acqua di idratazione.

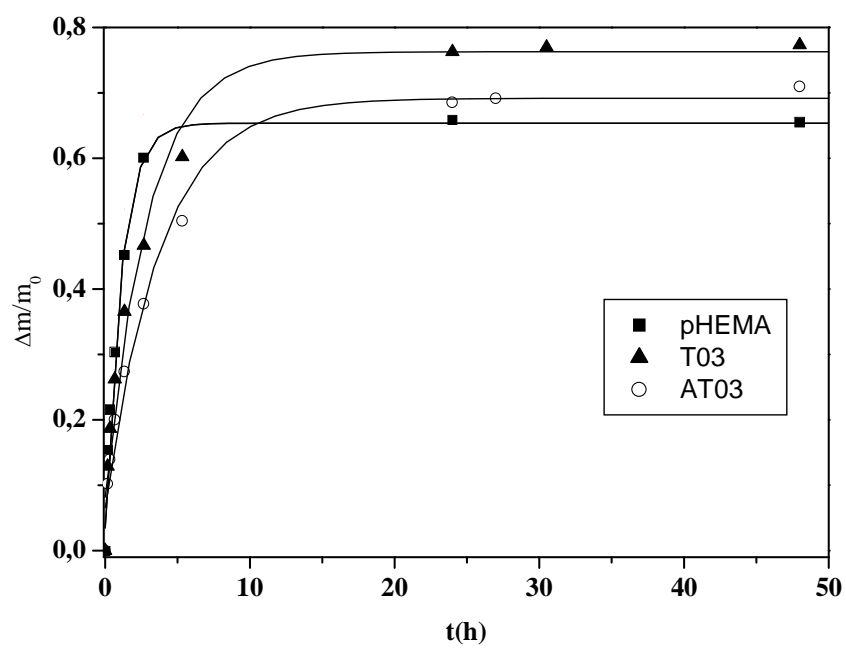


Fig.5.23 Cinetica di swelling

5.2 Nanoparticelle di SiO₂ funzionalizzate per applicazioni biomediche

La possibilità di tracciare in vivo la distribuzione di cellule tumorali o del sistema immunitario con metodi non invasivi è oggi di grande interesse nel campo della diagnostica medica e nel trattamento di molte patologie. Il punto chiave di tali processi è rappresentato dalla possibilità di internalizzare nanoparticelle in specifiche cellule [50].

Le maggiori applicazioni di nanoparticelle e nanosensori funzionalizzati con molecole fluorescenti o rivestite con materiali biodegradabili, riguardano indagini intracellulari e di risonanza magnetica con nanoparticelle magnetiche e rilascio controllato di farmaci, eventualmente mirato ad organi bersaglio [51-53]. Tra i maggiori problemi riscontrabili con l'impianto di un biomateriale vi è la risposta indesiderata del sistema immunitario (bioincompatibilità) [54, 55].

Un approccio per la realizzazione di materiali con superfici capaci di resistere all'attacco biologico è rappresentato dalla realizzazione di rivestimenti polimerici superficiali. È stato largamente dimostrato che l'utilizzo del Polietilenglicole (PEG) riduce l'adsorbimento delle proteine e l'adesione cellulare [56]. La presenza di un rivestimento in PEG sulla superficie delle nanoparticelle ne riduce la velocità di espulsione dal sistema biologico, evitando inoltre il rischio di trombosi sanguigna, danneggiamento dei tessuti o altri effetti citotossici. [56-59].

La silice rappresenta una delle matrici più utilizzate per la realizzazione di nanoparticelle. L'elevata purezza, la porosità, la trasparenza e l'omogeneità rappresentano le caratteristiche che ne motivano la scelta ideale come matrice per l'incapsulazione di materiali otticamente attivi. Ad esse si aggiunge l'estrema versatilità della tecnica sol-gel, largamente utilizzata per la sintesi di sistemi silicatici, che consente di modulare forma, dimensioni, porosità e chimica di superficie in base alle specifiche applicazioni. Tale tecnica consente di ottenere sistemi monodispersi di nanoparticelle di gel di silice aventi forma sferica e dimensioni controllate (Metodo di Stöber). Tuttavia, se essiccate e ridisperse in un mezzo acquoso le nanoparticelle tendono facilmente ad aggregare a causa della probabile formazione di legami a ponte di idrogeno. Impiegando polimeri adsorbiti o legati in superficie si può evitare l'aggregazione.

Il contatto diretto tra le particelle è ostacolato dalle repulsioni steriche esercitate dalle catene polimeriche superficiali, che porta ad una stabilizzazione del sistema o comunque ad una riduzione della velocità di aggregazione in funzione del grado di ricoprimento e dallo spessore superficiale del polimero.

Nell'ambito del presente lavoro di ricerca sono state sintetizzate e caratterizzate nanoparticelle di gel di silice fluorescenti, prodotte tramite l'utilizzo della tecnica sol-gel, funzionalizzate con molecole di PEG 5000.

È possibile notare come la distribuzione delle dimensioni delle particelle presenta un valore massimo all'aumentare sia della concentrazione di acqua che di ammoniaca.

Andamenti simili sono stati ottenuti per valori della concentrazione di TEOS compresi tra 0.1 e 0.5M, e le dimensioni massime delle particelle si hanno in corrispondenza di concentrazioni molari d'acqua pari a 7.0M e di ammoniaca pari a 2.0M. Sistemi ottenuti mescolando elevate concentrazioni di TEOS e ammoniaca, 0.5 M TEOS e 2.0-3.0 M acqua, portano alla formazione di particelle di dimensioni eterodisperse.

5.2.1 Sintesi di nanoparticelle SiO_2 /PEG

Viene di seguito riportato un metodo per la sintesi di nanoparticelle fluorescenti rivestite con Polietilenglicole, utilizzando il metodo sol-gel.

Al fine di intrappolare molecole fluorescenti all'interno delle particelle tra i precursori utilizzati per la sintesi è stato utilizzato l'APTS, che può legare chimicamente la fluorescina isotiocianato, attraverso una reazione di addizione tra il suo gruppo amminico e il gruppo isotiocianato del fluoroforo, secondo lo schema riportato in Fig.5.24:

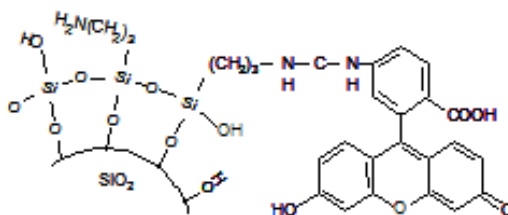


Fig.5.24 Rappresentazione schematica di nanoparticelle di gel di silice legate a molecole di fluorescina isotiocianato.

Tale reazione è stata sfruttata per legare covalentemente a nanoparticelle di gel di silice, molecole di Rodamina B Isotiocianato (RBI).

In primo luogo è stata preparata una soluzione di RBI in etanolo, tenuta in agitazione il tempo necessario ad una completa solubilizzazione della rodamina (30 minuti), a cui è stato aggiunto goccia a goccia l'APTS (soluzione 1). Tale soluzione è stata tenuta in agitazione a temperatura ambiente per circa 24h al buio, al fine di favorire la reazione di addizione tra i due gruppi funzionali.

A parte è stata preparata una soluzione di etanolo, ammoniaca e acqua ($[\text{NH}_3]=0.1\text{M}$, $[\text{H}_2\text{O}]=8.8\text{M}$), contenente PEG 5000 Monometiltere in concentrazione pari a $0.15 \cdot 10^{-1}\text{M}$ (soluzione 2).

La soluzione 2 è stata tenuta 30 minuti in agitazione per consentire la completa solubilizzazione del polimero, e ad essa sono stati aggiunti, goccia a goccia, 0.570ml di soluzione 1 e 0.933ml di TEOS.

In tal modo, l'ammontare di APTS, nella soluzione finale, risulta pari al 2% in moli rispetto alla quantità totale di alcossido utilizzata.

Il sistema finale è stato tenuto in agitazione, al buio e a temperatura ambiente, per 2h, tempo necessario affinché avvengano le reazioni di idrolisi e condensazione degli alcossidi per la sintesi delle nanoparticelle. Per allontanare eventuali reagenti in eccesso e monomeri non reagiti, le particelle ottenute sono state più volte lavate e centrifugate in acqua distillata (indichiamo tali particelle con la sigla PEG-SiO₂).

Per verificare la presenza del PEG in superficie ed i suoi effetti sull'aggregazione delle nanoparticelle, sono state sintetizzate nanoparticelle fluorescenti seguendo la stessa procedura su riportata, ma in assenza di PEG in soluzione (indichiamo tali particelle con la sigla SiO₂). Il colore rosato delle particelle di SiO₂ e PEG-SiO₂ suggerisce la presenza del fluoroforo. Le seguenti micrografie di Figg.5.25 e 5.26 sono relative alle nanoparticelle SiO₂.

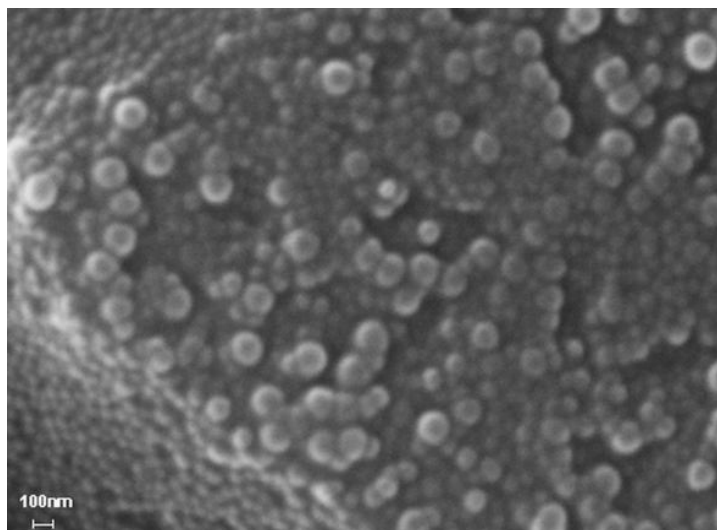


Fig.5.25 Micrografia SEM delle nanoparticelle di gel di silice SiO_2 .

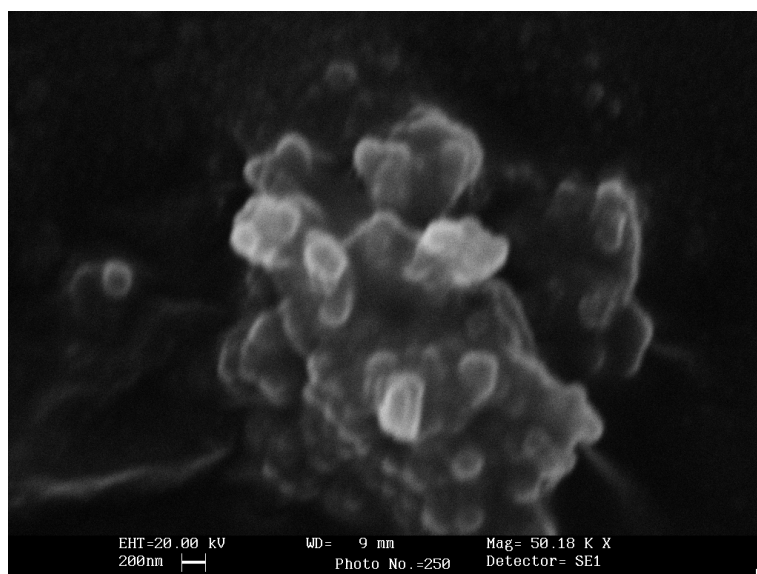


Fig.5.26 Micrografia SEM delle nanoparticelle di gel di silice SiO_2 relativa ad uno degli aggregati presenti.

È possibile osservare la presenza di particelle di dimensioni inferiori ai 200nm, (Fig.5.25) e di aggregati di dimensione micrometrica (Fig.5.26).

Tale risultato può essere giustificato dalla tendenza delle nanoparticelle ad aggregare a causa della formazione di legami a ponte idrogeno, inoltre, come dimostrato, mescolando TEOS e APTS, la differente velocità di nucleazione ed aggregazione dei due alcossidi, porta alla formazione di sistemi eterodispersi di

particelle di gel di silice caratterizzati dalla presenza di aggregati di dimensioni micrometriche.

Al contrario, la micrografia di Fig.5.27, relativa alle nanoparticelle PEG-SiO₂, mostra esclusivamente nanoparticelle di forma sferica ben distinte, aventi dimensioni comprese tra 100 e 200nm. Poiché l'unica differenza tra i due campioni analizzati è la presenza del PEG nella seconda sintesi, è lecito supporre che la presenza di quest'ultimo in superficie ostacoli l'aggregazione delle particelle.

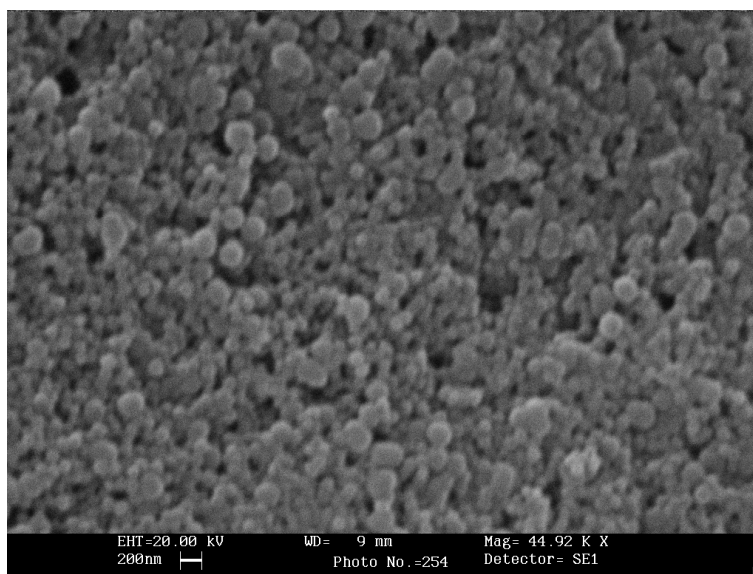


Fig.5.27 Micrografia SEM delle nanoparticelle di gel di silice PEG-SiO₂.

In Fig.5.28 viene riportato lo spettro FT-IR del PEG 5000, da cui è possibile osservare le seguenti bande: 2888cm⁻¹, relativa ai movimenti di stretching dei legami -CH₂CH₂-; 1467 e 1360 cm⁻¹ relative ai movimenti di bending asimmetrico dei gruppi CH₃; 1340 cm⁻¹ corrispondente ai movimenti di bending dei gruppi OH; 1281 e 1150 cm⁻¹ corrispondenti rispettivamente ai movimenti di rocking e twisting dei gruppi CH₂; 1100 cm⁻¹ relativo ai movimenti di stretching dei legami C-O-C; 1060cm⁻¹ corrispondente ai movimenti di rocking dei gruppi CH₃; 960 e 842 cm⁻¹ corrispondenti rispettivamente ai movimenti di stretching del legame C-C e bending del CH.

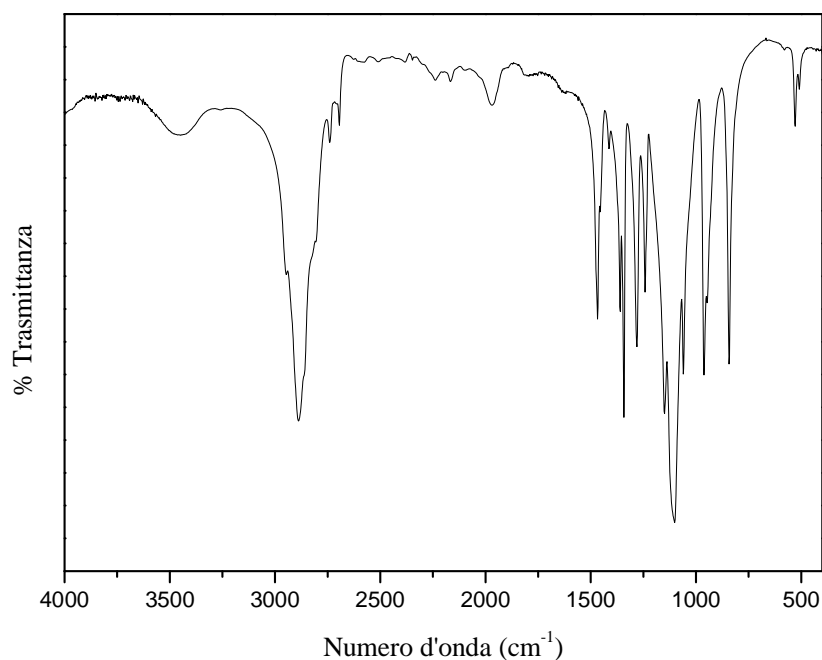


Fig.5.27 Spettro FT-IR relativo al PEG 5000 Monometilene.

In Fig.5.29 vengono riportati gli spettri FT-IR relativi ai campioni di nanoparticelle SiO_2 (Fig.5.29a), e di nanoparticelle PEG- SiO_2 (Fig.5.29b). Nello spettro a sono visibili: la banda a 1100cm^{-1} , attribuita ai movimenti di stretching dei legami Si-O-Si nelle unità tetraedriche SiO_4 ; la banda a 470 cm^{-1} , relativa ai movimenti di bending dei legami Si-O-Si; mentre la banda a 800 cm^{-1} è caratteristica delle vibrazioni dei legami Si-O-Si tra due tetraedri adiacenti, presenti nel gel di silice. Infine, la banda presente a 950 cm^{-1} è caratteristica delle vibrazioni dei legami Si-O dei gruppi terminali non a ponte.

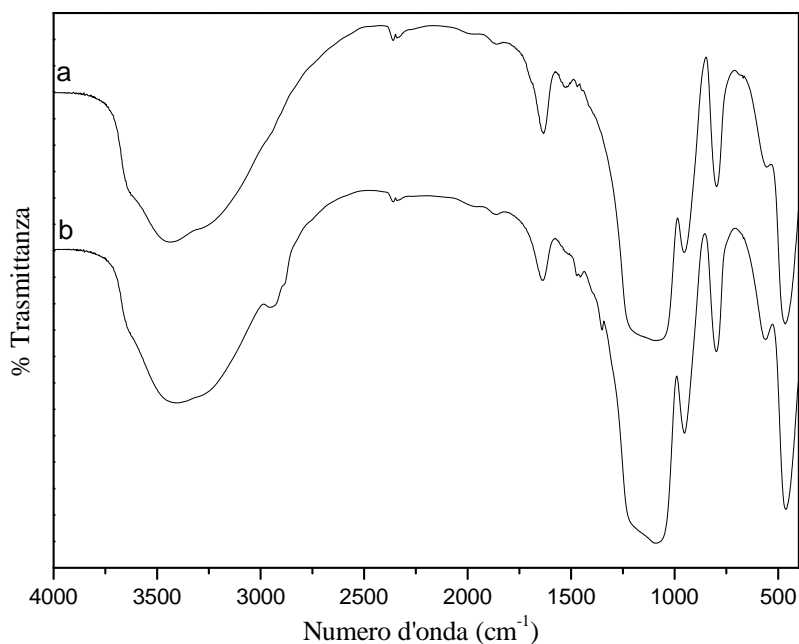
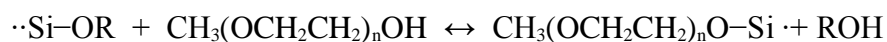


Fig.5.29 Spettri FT-IR delle nanoparticelle di gel di silice SiO₂ (a), e delle nanoparticelle di gel di silice PEG-SiO₂(b).

Lo spettro b, relativo alle particelle PEG-SiO₂, mostra, oltre la presenza delle bande caratteristiche del gel di silice, la comparsa di una nuova banda intorno a 2900 cm⁻¹, relativa ai movimenti di stretching dei legami -CH₂CH₂- caratteristica del PEG 5000, e la comparsa di un picco a 1346 cm⁻¹, relativo ai movimenti di stretching simmetrico dei legami C-O-C, anch'esso relativo al PEG 5000. Questi picchi indicano la presenza di PEG sulle nanoparticelle.

Si suppone che il polimero sia legato chimicamente in superficie, in quanto, eventuali molecole di PEG adsorbite sono state sicuramente allontanate per effetto dei numerosi lavaggi in centrifuga delle particelle. Tale legame chimico si realizza mediante reazione di transesterificazione tra il gruppo terminale OH del PG e il gruppi alcossidici dell'alcolossido precursore:



Campioni di PEG 5000 tal quale e delle nanoparticelle SiO₂ e PEG-SiO₂, sono stati fatti decomporre in Termogravimetrica, sottoponendoli ad un trattamento termico fino a 950°C, alla velocità di riscaldamento di 10°C/min, al fine di verificare e stimare quantitativamente, la presenza di PEG.

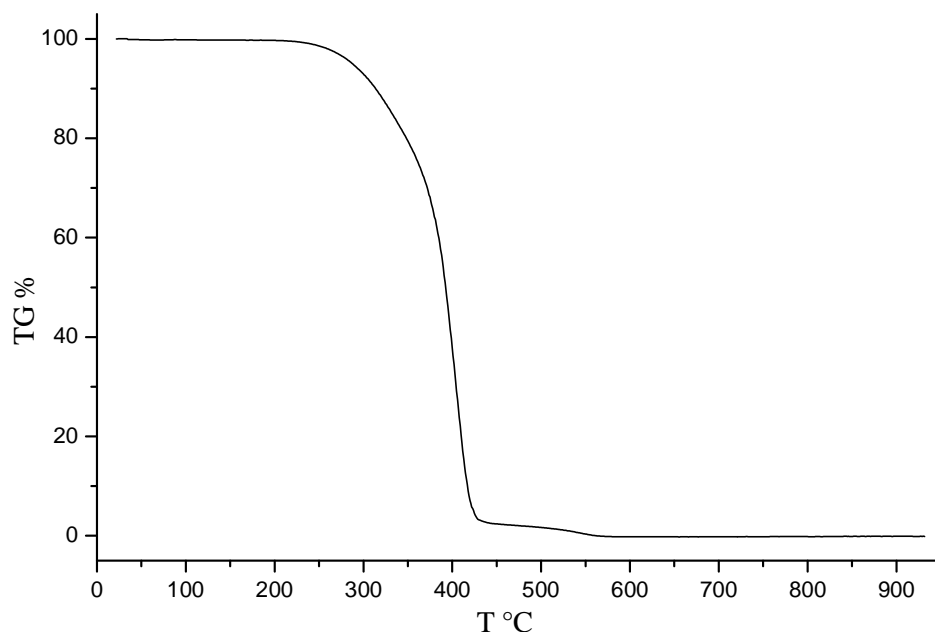


Fig.5.30 Curva Termogravimetrica del PEG 5000 Monometil-etere.

Dall'analisi TG (Fig.5.30) è stato possibile osservare una completa decomposizione del PEG nell'intervallo di temperatura compreso tra 300 e 400°C. In Fig.5.31 sono riportate le curve termogravimetriche delle nanoparticelle SiO₂ (Fig.5.31a) e delle nanoparticelle PEG-SiO₂ (Fig.5.31b).

In entrambi i termogrammi è possibile osservare una prima perdita in peso, fino a 150°C, relativa alla perdita dell'acqua di idratazione. Il termogramma relativo alle particelle SiO₂ mostra una seconda perdita in peso meno pronunciata pari al 8% in peso compresa tra 200 e 600°C, attribuita alla decomposizione dei gruppi organici residui. Nel termogramma b, al contrario, è visibile una perdita in peso molto più pronunciata nell'intervallo di temperatura compreso tra 300 e 400°C, che può essere attribuita alla decomposizione del PEG, che risulta pari al 10% in peso.

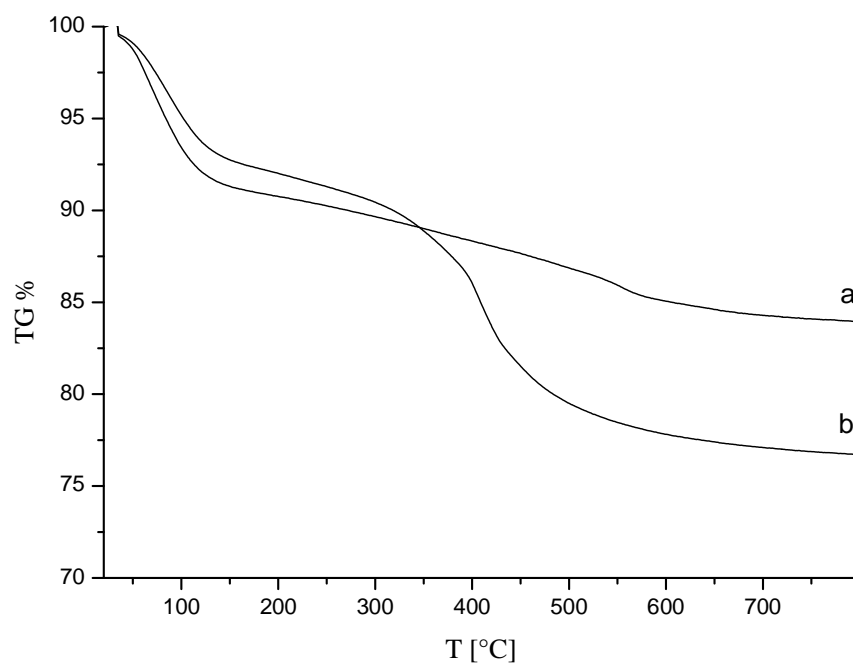


Fig.5.31 Curve Termogravimetriche delle nanoparticelle di gel di silice SiO_2 (a), e delle nanoparticelle di gel di silice PEG- SiO_2 (b).

Preliminari prove di internalizzazione in cellule hanno evidenziato una buona biocompatibilità delle nanoparticelle.

5.3 Nanocompositi resina epossidica/SiO₂ mediante sintesi sol-gel *extra-situ*

Sono stati preparati compositi utilizzando come fase organica una resina epossidica termoindurente bifunzionale, il cui monomero, *Di-Glicidil Etere del Bisfenolo A* (DGEBA), è riportato in Fig.5.32.

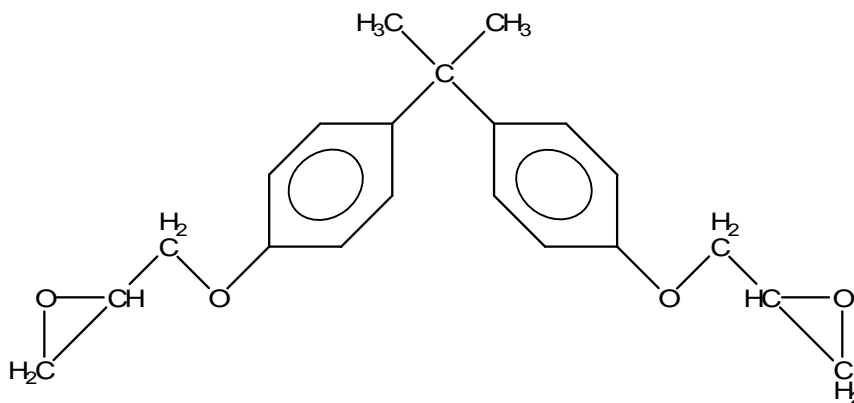


Fig.5.32 Monomero del di glicidil etere del bisfenolo A.

Come agente di cura è stata scelta un'ammina terziaria, l'Imidazolo.

È stato proposto un nuovo processo di sintesi che permette di ottenere un controllo sulle proprietà del nanocomposito, modulabili in base alle interazioni all'interfaccia ed alla dimensione e distribuzione delle particelle. L'ipotesi da cui si parte è quella per cui l'introduzione di una componente inorganica possa migliorare la capacità termica e la resistenza meccanica della resina dopo la cura [59-77].

5.3.1 Sintesi di nanocompositi a matrice epossidica

Il processo di sintesi dei nanocompositi consta di quattro stadi:

1. *Stadio 1:*

nanoparticelle di silice sono state sintetizzate con il metodo di Stöber, utilizzando come alcossidi precursori il tetraetossisilano (TEOS) e il 3-amminopropiltrietossisilano (APTS). Una miscela di alcossidi al 5% di APTS

è stata sciolta in 40 ml di etanolo a cui sono stati aggiunti NH_3 e H_2O (goccia a goccia) per una concentrazione rispettivamente di 0,1 e 8,8M, ottenendo una concentrazione di alcossidi pari a 0,15M. Dopo due ore le nanoparticelle formate sono state recuperate e lavate con acqua in centrifuga, effettuando differenti lavaggi a 11500 giri per 9 minuti.

2. *Stadio 2:*

le nanoparticelle sono state disperse in 30 ml di THF per mezzo di ultrasuoni. Al sistema è stata aggiunta una quantità di DGEBA in concentrazione pari a $1,5 \cdot 10^{-2}\text{M}$. La soluzione è stata lasciata in agitazione per 3 giorni a temperatura ambiente per promuovere la reazione tra il gruppo amminico presente sulla superficie delle particelle e il gruppo epossido presente nei monomeri di DGEBA.

3. *Stadio 3:*

alla soluzione è stata aggiunta una quantità di DGEBA variabile in funzione della composizione finale del nanocomposito che si vuole ottenere. I sistemi ottenuti sono stati tenuti a 60°C per un giorno e a 70°C per un'ora, al fine di allontanare il solvente. L'allontanamento del THF è stato seguito attraverso l'acquisizione nel tempo di spettri FT-IR, che indicano la scomparsa della banda tipica a 1062cm^{-1} . Infine, a 80°C è stato aggiunto l'Imidazolo nelle concentrazioni del 2 e 4% in peso rispetto alla resina totale.

4. *Stadio 4:*

i materiali ottenuti nello Stadio 3 sono stati sottoposti a trattamenti di cura non isoterma rispettivamente a 2, 5, 10 e $20^\circ\text{C}/\text{min}$, l'andamento della cura è stato seguito in analisi termica.

Per confronto sono stati preparati polimeri di resina al 2 e al 4% di Imidazolo, sottoposti agli stessi trattamenti di cura non isoterma indicati nello Stadio 4.

Gli spettri FT-IR dei polimeri al 2% di Imidazolo, curati a diverse velocità, sono riportati in Fig.5.33. Analogamente in Fig.5.34 sono riportati gli spettri dei

nanocompositi al 5% di silice. Per confronto in entrambe le figure viene riportato lo spettro del DGEBA.

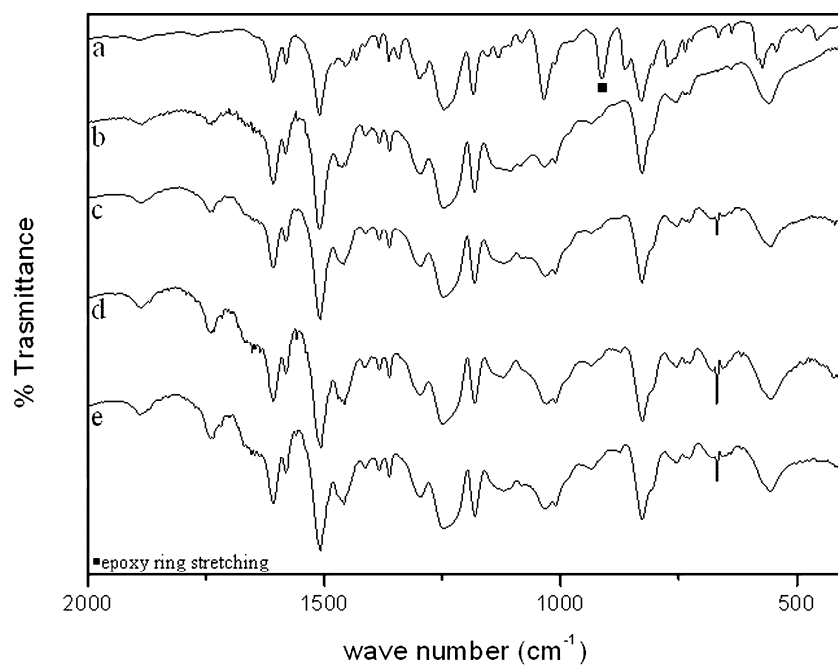


Fig.5.33 Spettri FT-IR a) DGEBA; polimero al 2% Imidazolo curato b) 2°C/min; c) 5°C/min; d) 10°C/min; e) 20°C/min.

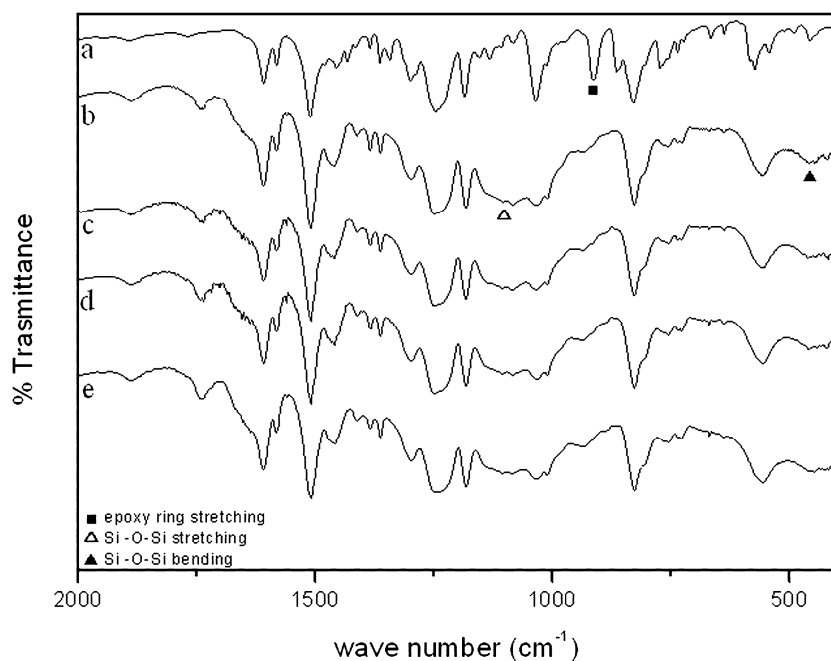


Fig.5.34 Spettri FT-IR a) DGEBA; nanocomposito 5%SiO₂ e 2% Imidazolo curato b) 2°C/min; c) 5°C/min; d) 10°C/min; e) 20°C/min.

Lo spettro a nelle Figg5.33 e 5.34 mostrano la presenza dei picchi tipici del DGEBA, in particolare la banda a 914 cm^{-1} è attribuita ai movimenti di stretching del gruppo epossidico. La scomparsa di tale picco negli spettri di tutti i campioni indica che la polimerizzazione è completa qualunque sia il trattamento di cura seguito. Le due bande a 470 e 1100 cm^{-1} (Fig5.34 b,c,d,e) sono caratteristiche presenza della silice ne confermano la presenza nei nanocompositi.

Risultati simili sono stati ottenuti per i campioni al 4% di Imidazolo.

In Fig.5.35 vengono confrontati i termogrammi dei polimeri al 2 e 4% di Imidazolo e dei relativi nanocompositi al 5% di SiO_2 .

Tutti i campioni presentano una temperatura di decomposizione simile intorno ai 440°C , la doppia perdita in peso nei termogrammi a e b può essere attribuita alla presenza della minore quantità di Imidazolo in accordo ai dati riportati in letteratura. Inoltre, nei campioni al 4% di Imidazolo è presente un residuo carbonioso stabile fino agli 850°C .

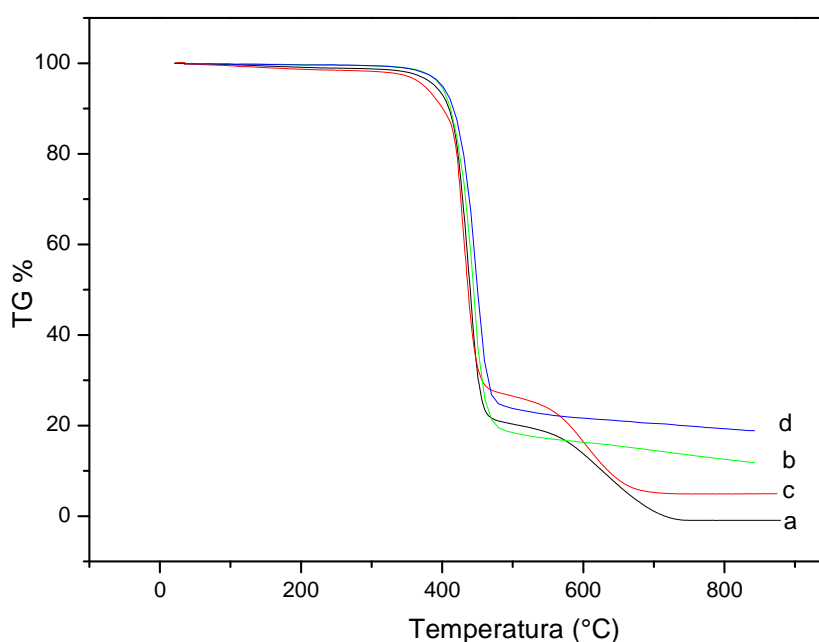


Fig.5.35 Curve Termogravimetriche: a) polimero 2% Imidazolo; b) polimero 4% Imidazolo; c) nanocomposito 2% Imidazolo; d) nanocomposito 4% Imidazolo

In Fig.5.36 è riportata la micrografia SEM del polimero e del nanocomposito al 5% di SiO_2 al 2% di Imidazolo curati a $2^\circ\text{C}/\text{min}$.

Dalle immagini si evidenzia la buona dispersione di particelle nanometriche a seguito del protocollo di sintesi eseguito; questo risultato è attribuibile allo Stadio

2 del processo. L'utilizzo di un agente di accoppiamento permette di ottenere una maggior interconnessione tra le fasi.

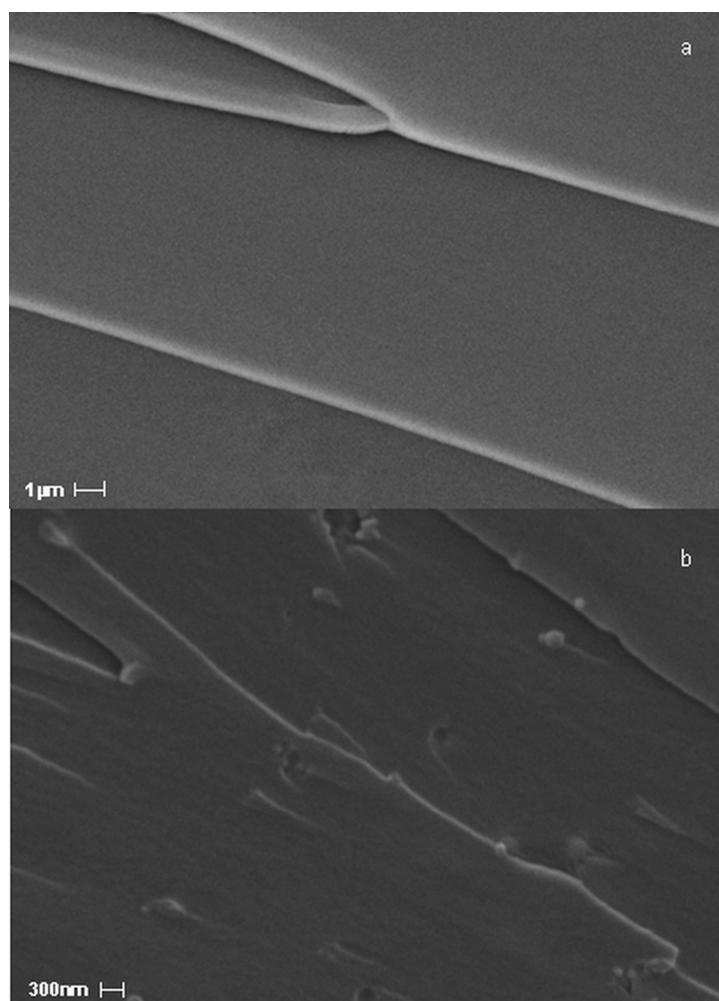


Fig.5.36 Micrografia SEM a) polimero 2% Imidazolo curato 2°C/min; b) nanocomposito 2% Imidazolo curato 2°C/min.

Risultati simili sono stati ottenuti per i campioni al 4% di Imidazolo.

Le curve DTA relative ai diversi processi di cura non isoterma sia dei polimeri al 2% e al 4% di Imidazolo che dei rispettivi nanocompositi, sono riportati nelle figure 5.37 – 5.40.

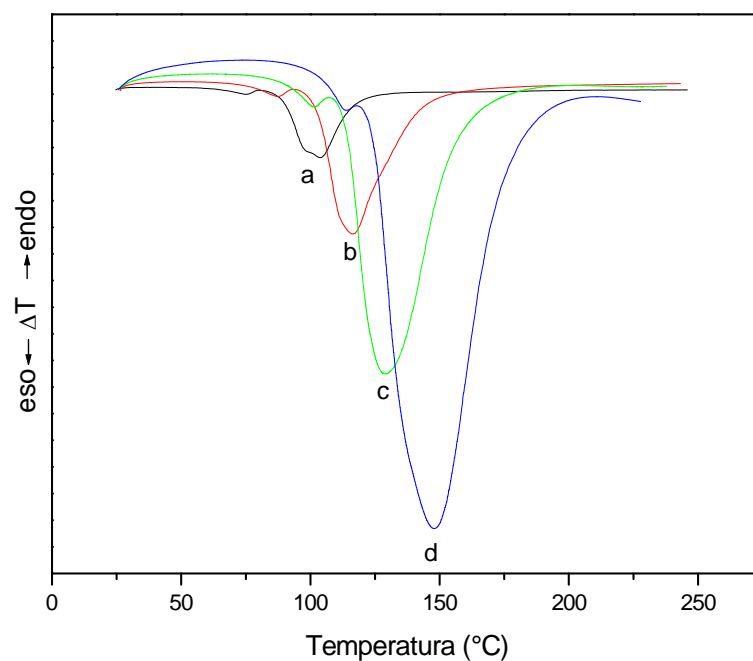


Fig.5.37 Curve DTA polimeri 2% Imidazolo curati a) 2°C/min; b) 5°C/min; c) 10°C/min; d) 20°C/min.

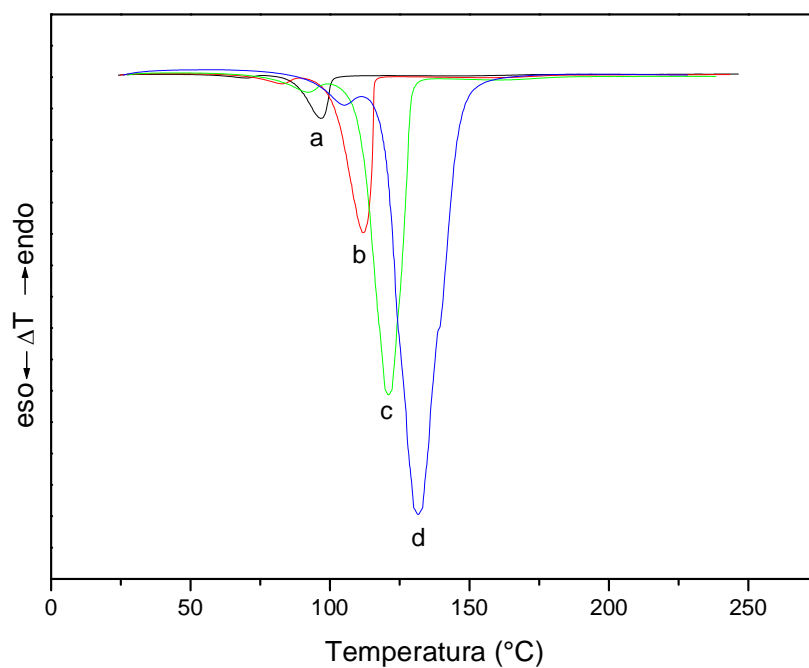


Fig.5.38 Curve DTA polimeri 4% Imidazolo curato a) 2°C/min; b) 5°C/min; c) 10°C/min; d) 20°C/min.

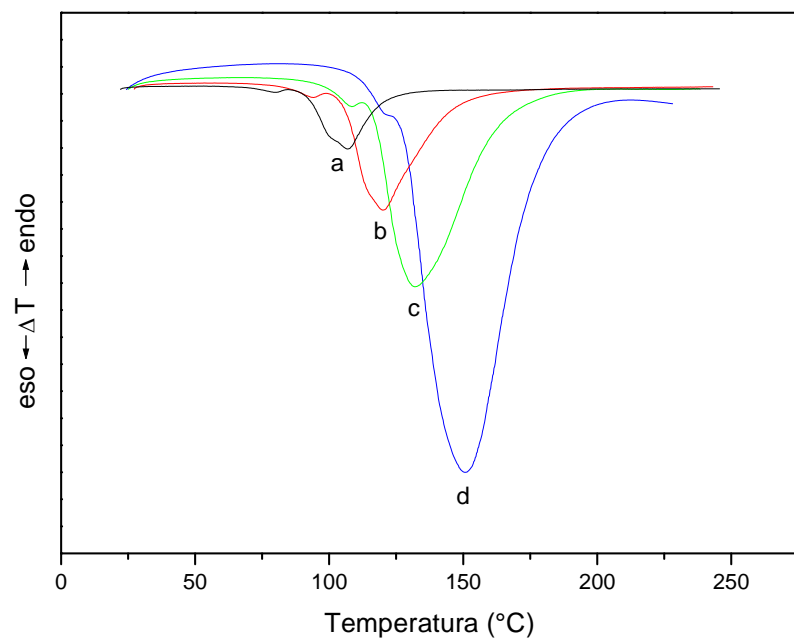


Fig.5.39 Curve DTA nanocompositi 2% Imidazolo curati a) 2°C/min; b) 5°C/min; c) 10°C/min; d) 20°C/min.

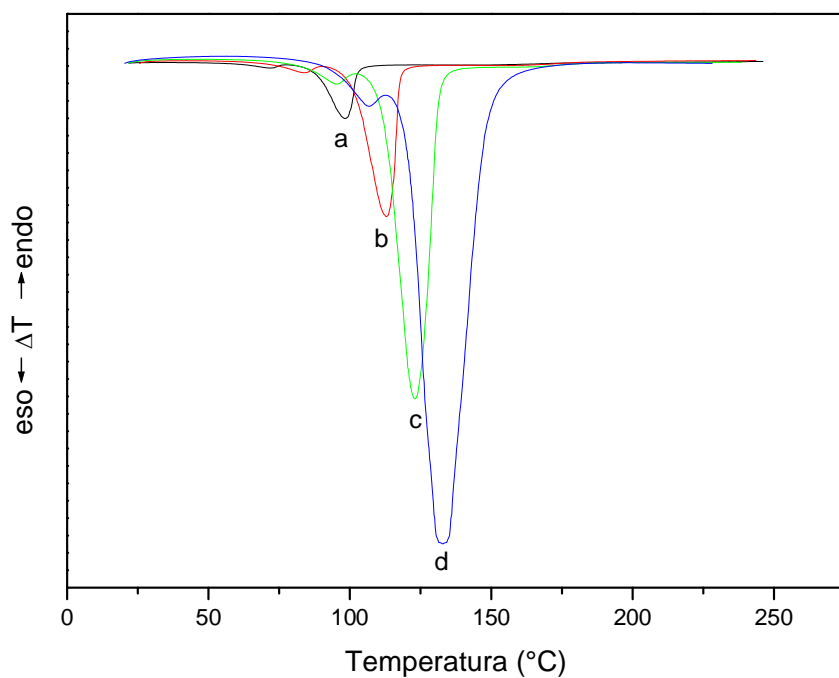
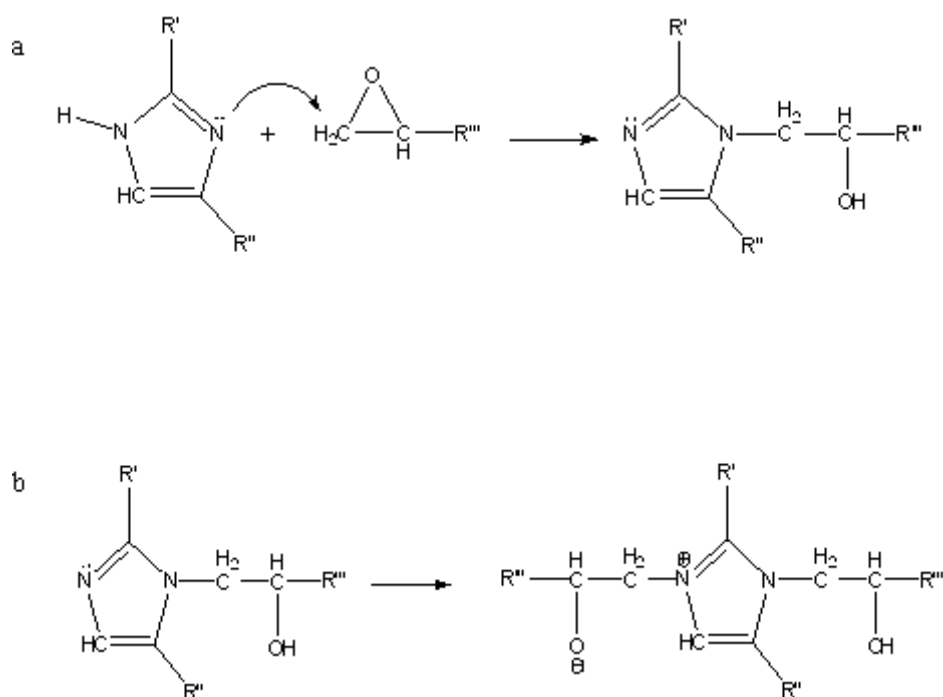


Fig.5.40 Curve DTA nanocompositi 4% Imidazolo curati a) 2°C/min; b) 5°C/min; c) 10°C/min; d) 20°C/min.

Tutti i termogrammi delle figure da 5.37 a 5.40 mostrano due picchi esotermici, di cui il primo meno intenso a temperature più basse. Come riportato in letteratura, il

primo picco è attribuito all'attivazione della polimerizzazione ad opera delle ammine terziarie, confermato dall'aumento dell'area di tale picco nei campioni a concentrazione maggiore di Imidazolo.

Nello schema 5.1 si illustra l'attivazione della polimerizzazione che comporta la formazione consecutiva di due addotti: l'addotto 1:1 (schema 5.1 a) in cui l'azoto piridinico attacca il gruppo epossidico; l'addotto 1:2 (schema 5.1 b) in cui avviene l'attacco del nuovo azoto piridinico ad un altro gruppo epossidico.



Schema 5.1 a) formazione addotto 1:1; b) formazione addotto 1:2.

Il secondo picco esotermico è attribuito alla polimerizzazione autocatalitica a seguito dell'apertura dell'anello epossidico. Le temperature del secondo picco esotermico sono riportate in Fig.5.41: al diminuire della velocità di cura, così come all'aumentare della concentrazione di Imidazolo, il picco si sposta a temperature più basse. Dal grafico si nota inoltre che tutti i nanocompositi hanno temperature di picco più alte rispetto ai relativi polimeri.

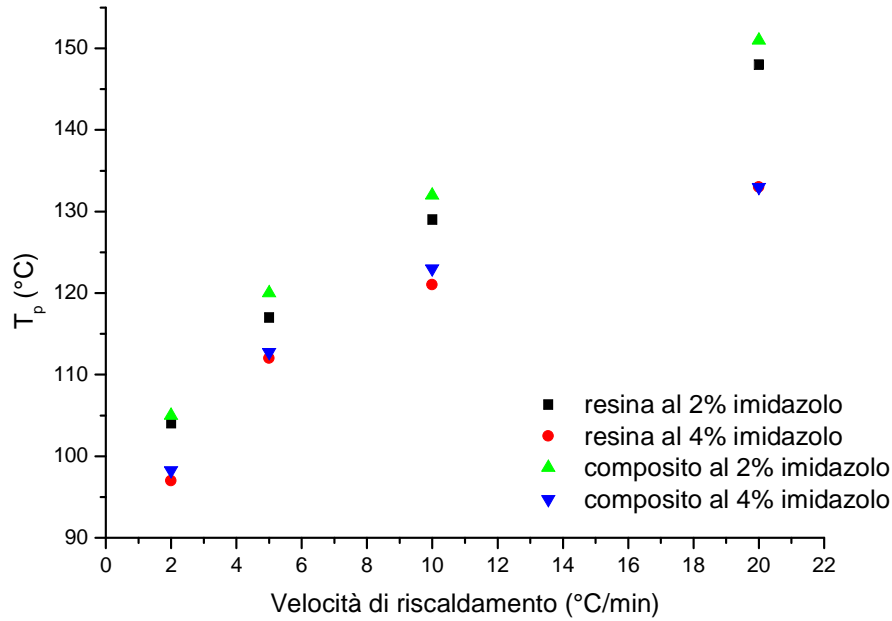


Fig.5.41 Temperature di transizione vetrosa

Confrontando i valori dei picchi dei polimeri a diversa concentrazione di Imidazolo, si nota che il picco esotermico relativo ai campioni al 4% è più basso rispetto a quello dei campioni al 2%. Un maggior contenuto di Imidazolo aumenta la cinetica di cura.

I picchi esotermici dei nanocompositi si registrano a temperature maggiori, questo è dovuto al minor contenuto di Imidazolo, la cui percentuale in peso è relativa alla resina presente. L'aggiunta di nanoparticelle riduce la concentrazione volumetrica di imidazolo, influenzando solo indirettamente i processi di cura.

Per ogni campione sono state calcolate le energie di attivazione secondo le equazioni di Kissinger e Ozawa, come riportate in letteratura [78-82]:

$$\ln \beta / T_p^2 = - E/RT_p + \text{const} \quad (5.1)$$

$$\ln \beta = - E/RT_p + \text{const} \quad (5.2)$$

dove β è la velocità di riscaldamento, E è l'energia di attivazione e T_p è la temperatura del picco esotermico.

Le figure 5.42 e 5.43 mostrano rispettivamente i punti relativi a $\ln \beta/T_p^2$ in funzione di $1/T_p$ e $\ln \beta$ in funzione di $1/T_p$. Interpolando i punti si ottengono rette in accordo con le equazioni 5.1 e 5.2.

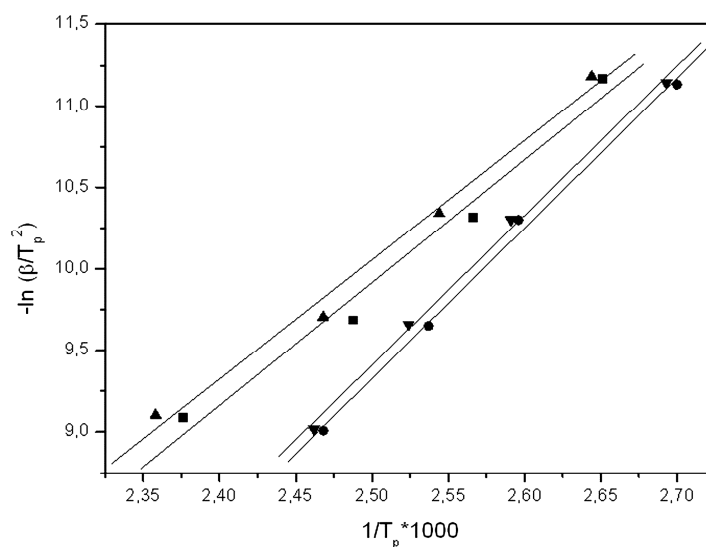


Fig.5.42. Kissinger ■) polimero 2% Imidazolo ●) polimero 4% Imidazolo ▲) nanocomposito 2% Imidazolo ▼) nanocomposito 4% Imidazolo

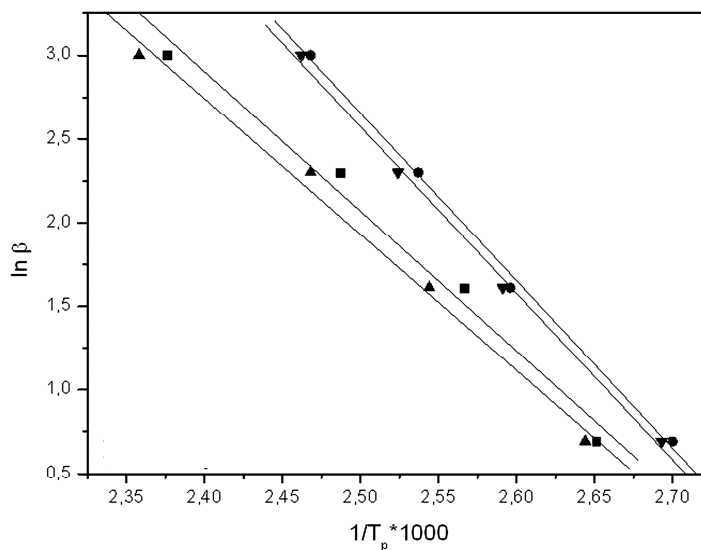


Fig.5.43. Ozawa ■) polimero 2% Imidazolo ●) polimero 4% Imidazolo ▲) nanocomposito 2% Imidazolo ▼) nanocomposito 4% Imidazolo

Dalla pendenza delle rette si calcolano le energie di attivazione i cui valori sono riportati in tabella 5.3. Si osserva un incremento dell'energia di attivazione

all'aumentare del contenuto di Imidazolo, mentre non ci sono variazioni tra polimeri e nanocompositi con la stessa quantità di agente di cura.

Anche questo risultato suggerisce che la presenza di nanoparticelle, diminuendo la concentrazione volumetrica di imidazolo, influenza solo indirettamente la cura dei campioni.

Tab.5.3 Valori delle Energie di attivazione in funzione del contenuto di Imidazolo e silice

Imidazolo	SiO ₂	E _a [KJ/mol] Kissinger	E _a [KJ/mol] Ozawa
2%	0%	62,6	66,0
2%	5%	60,8	64,1
4%	0%	76,6	79,1
4%	5%	76,2	78,6

Tutti i campioni sono sottoposti ad un secondo trattamento termico in analisi termica ad una velocità di riscaldamento pari a 10°C/min, le curve relative al nanocomposito al 2% di Imidazolo sono riportate in Fig.5.44. Risultati simili sono stati ottenuti per i polimeri e per il nanocomposito al 4% di Imidazolo. L'assenza di picchi esotermici per ogni campione, conferma che la cura è completa già dopo il primo trattamento.

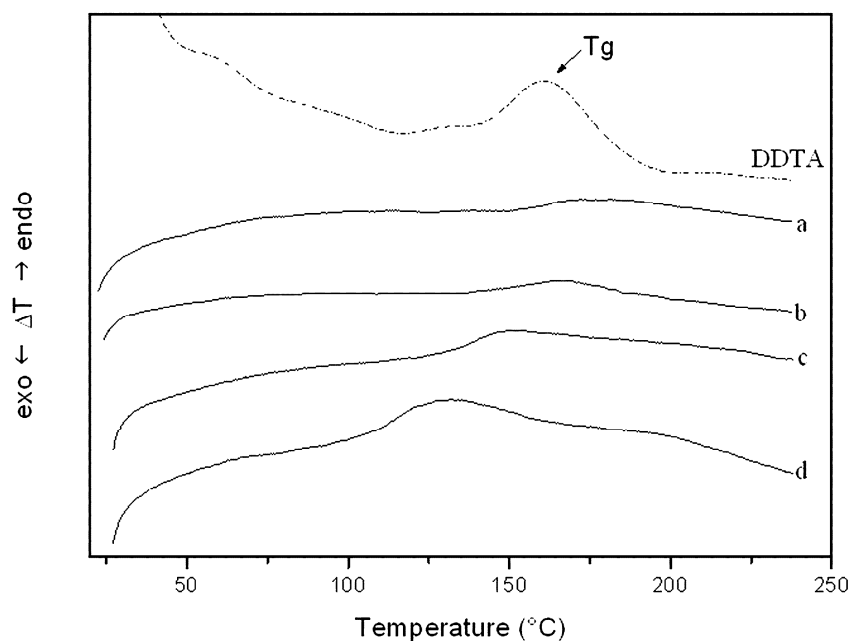


Fig.5.44 Tg nanocomposito 2% Imidazolo curato 2°C/ min a); 5°C/min b); 10°C/min c); 20°C/min d).

Dai termogrammi di tutti i campioni è possibile calcolare le temperature di transizione vetrosa come massimo della derivata prima (DDTA curve), tali valori sono riportati in Fig.5.45.

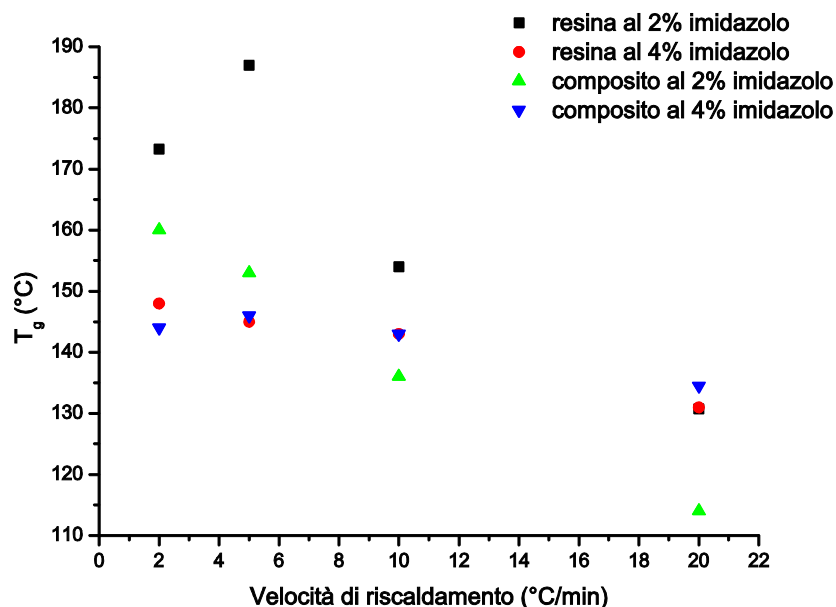


Fig.5.45 Valori delle Temperature di transizione vetrosa

I valori delle T_g variano in funzione del trattamento di cura (velocità di riscaldamento e contenuto di Imidazolo), che della quantità di nanoparticelle di silice.

Al diminuire della velocità di cura i valori di T_g aumentano per tutti i campioni, mentre all'aumentare del contenuto di Imidazolo i valori di T_g diminuiscono.

I campioni al 2% di Imidazolo presentano valori di T_g che spaziano in un intervallo di 40°C in funzione della velocità di riscaldamento, ciò non si osserva quando si utilizzano quantità maggiori di Imidazolo.

Per spiegare i risultati occorre ricordare che la T_g è funzione della struttura. Essa dipende dalla densità e dalla forza dei legami presenti nel reticolo e anche dal loro impacchettamento. Infatti, in un reticolo più aperto l'energia interna richiesta per la transizione è minore. Questo accade quando sono presenti sia legami covalenti che interazione più deboli. Queste ultime dipendono dall'allineamento delle catene polimeriche e quindi dalla quantità di volume libero. Ciò significa che al diminuire della velocità di riscaldamento una più piccola frazione di unità

strutturale avrà il giusto valore di energia termica, di conseguenza ci saranno effetti topologici sul reticolo: un reticolo meno disordinato, con un minor eccesso di volume libero, avrà valori di T_g più alti. Questo è anche vero quando cambia il contenuto di Imidazolo, infatti, a concentrazioni minori ci saranno un numero minore di siti di reazione, ne segue un minor disordine del reticolo.

La T_g diminuisce all'aumentare del contenuto di nanoparticelle in quanto tale aggiunta aumenta la quantità di volume libero per mezzo delle interazioni all'interfaccia polimero-particelle. All'aumentare della concentrazione di Imidazolo le variazioni dei valori di T_g sono meno evidenti e questo può essere spiegato con una miglior interconnessione tra le fasi.

Dall'analisi DMA è stato possibile verificare gli effetti che le nanoparticelle di silice e le variabili di cura hanno sulle proprietà viscoelastiche e sul comportamento dinamico-meccanico della matrice epossidica.

Di seguito sono riportati i valori del modulo elastico in funzione della temperatura di alcuni campioni. L'aspetto delle curve indica che i campioni ottenuti sono omogenei.

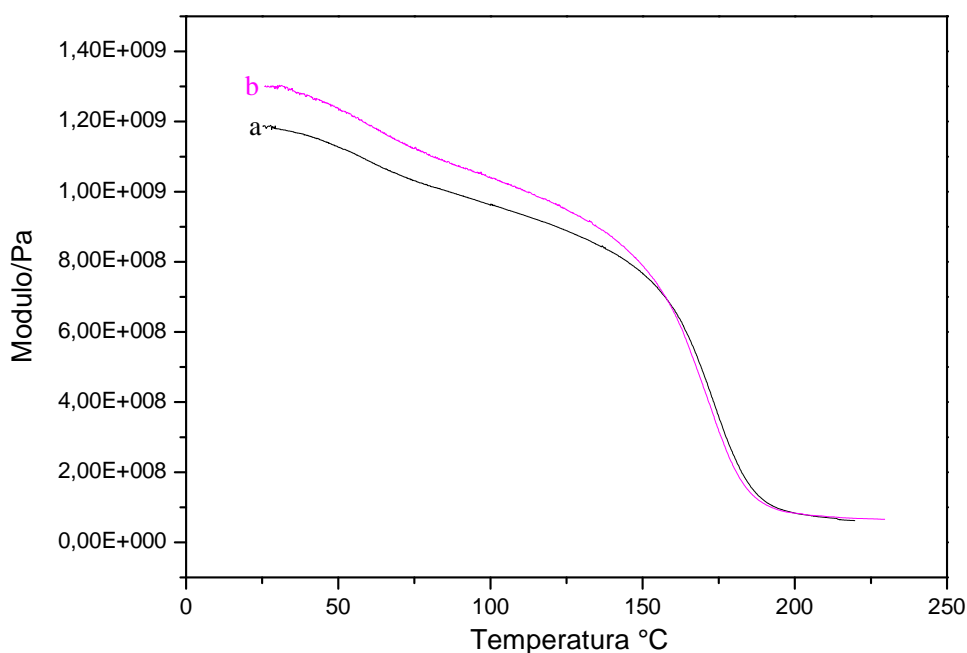


Fig.5.46 Modulo elastico verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) nanocomposito 2% Imidazolo 2°C/min.

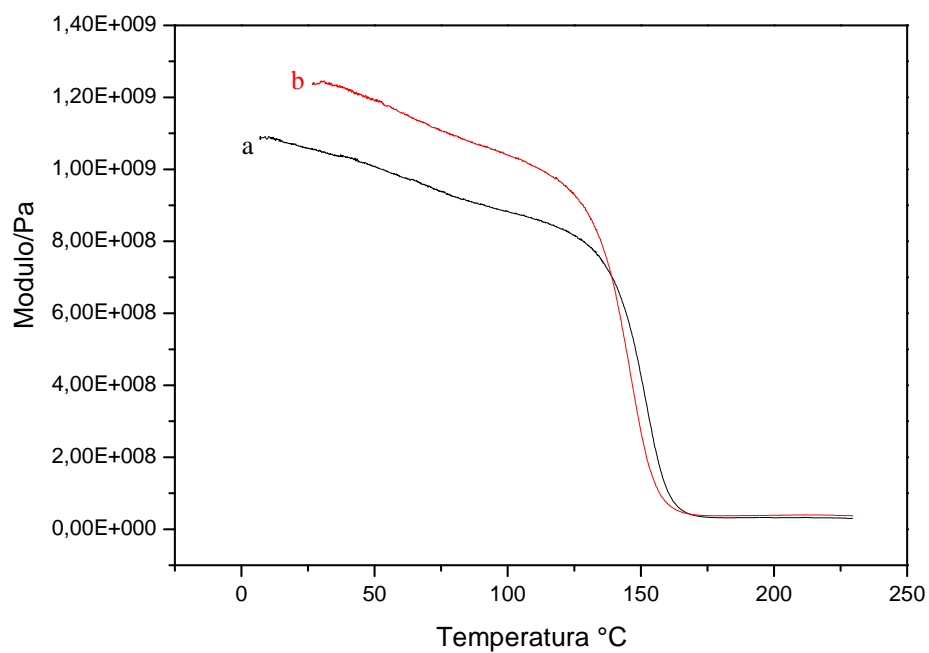


Fig.5.47 Modulo elastico verso temperatura a) polimero 4% Imidazolo 2°C/min; b) nanocomposito 4% Imidazolo 2°C/min.

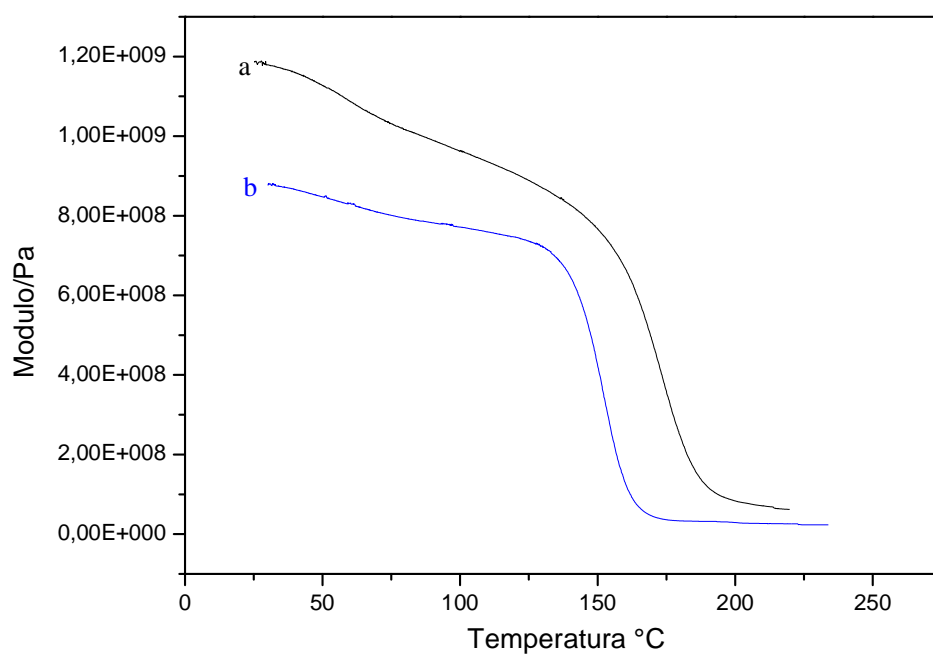


Fig.5.48 Modulo elastico verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) polimero 2% Imidazolo 10°C/min.

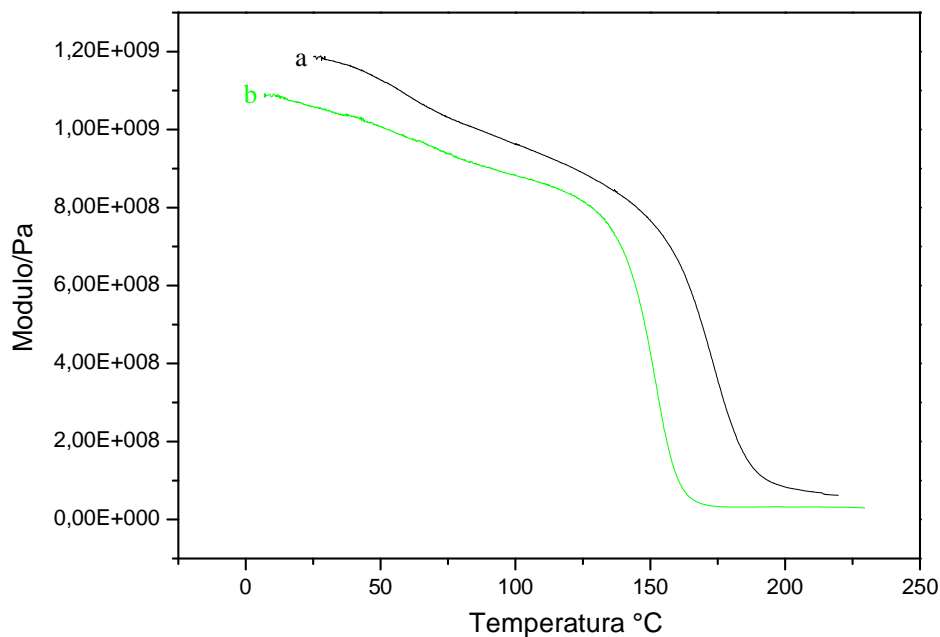


Fig.5.49 Modulo elastico verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) polimero 4% Imidazolo 2°C/min.

Si osserva che i valori dei moduli elastici di tutti i campioni diminuiscono gradualmente al variare della temperatura, cioè quando i campioni rispondono alle sollecitazioni come solidi elastici. In prossimità dei rispettivi valori di T_g , si ha un'ulteriore variazione della pendenza, i campioni dissipano in forma viscosa parte dell'energia elastica (risposta viscoelastica).

Dal confronto delle curve tra il polimero tal quale e il nanocomposito si evince che l'aggiunta di nanoparticelle di silice tende a far aumentare il modulo elastico e di conseguenza la rigidità del materiale (Fig.5.46 e 5.47).

Il modulo elastico di un campione curato a 10°C/min è minore di quello dello stesso campione curato a 2°C/min; quest'ultimo, quindi, presenta una struttura più ordinata (Fig.5.48).

A parità di composizione, la minor quantità di Imidazolo incrementa il valore del modulo elastico (Fig.5.49).

Il $\tan\delta$ è un valore adimensionale che rappresenta il rapporto tra il modulo dissipativo ed il modulo elastico. Le variazioni di questo rapporto, in un range di temperatura, sono indicative per individuare i processi di rilassamento dei materiali e le relative transizioni. Nelle figure 5.50, 5.51, 5.52 e 5.53, sono

riportati i grafici delle curve di variazione del $\text{Tan } \delta$ dei campioni in funzione della temperatura, i cui massimi si registrano in corrispondenza dei valori di T_g .

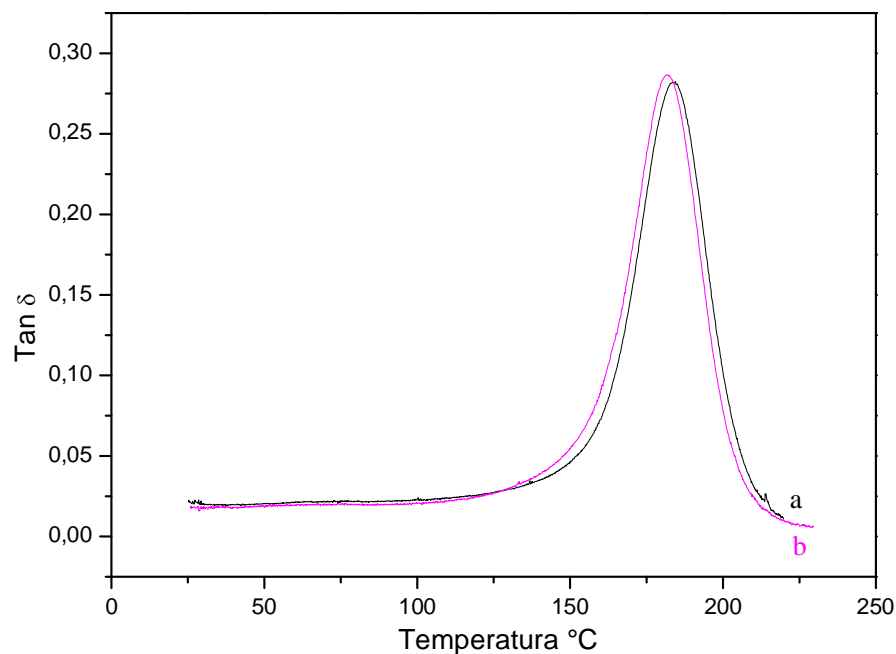


Fig.5.50 $\text{Tan } \delta$ verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) nanocomposito 2% Imidazolo 2°C/min.

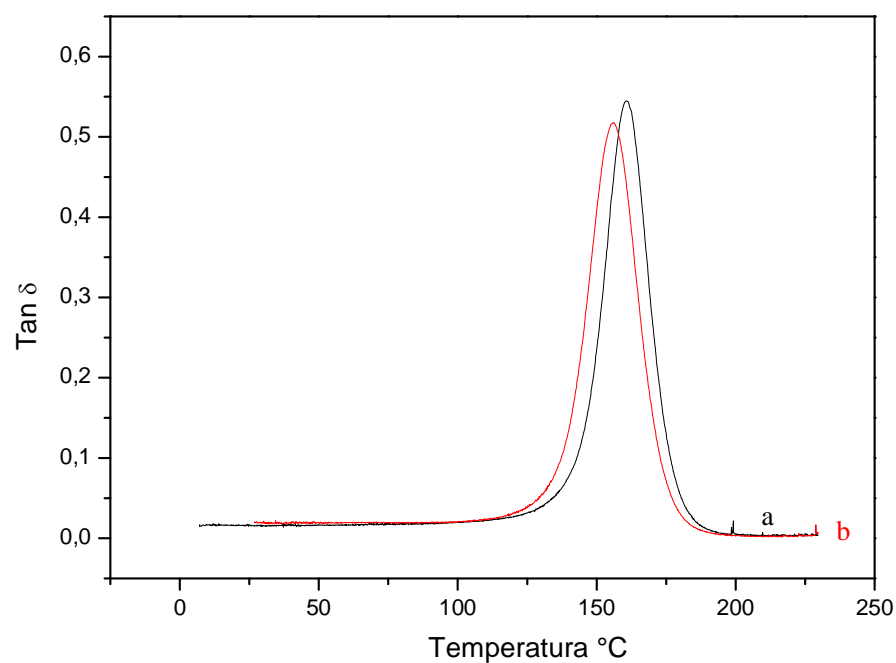


Fig.5.51 $\text{Tan } \delta$ verso temperatura a) polimero 4% Imidazolo 2°C/min; b) nanocomposito 4% Imidazolo 2°C/min.

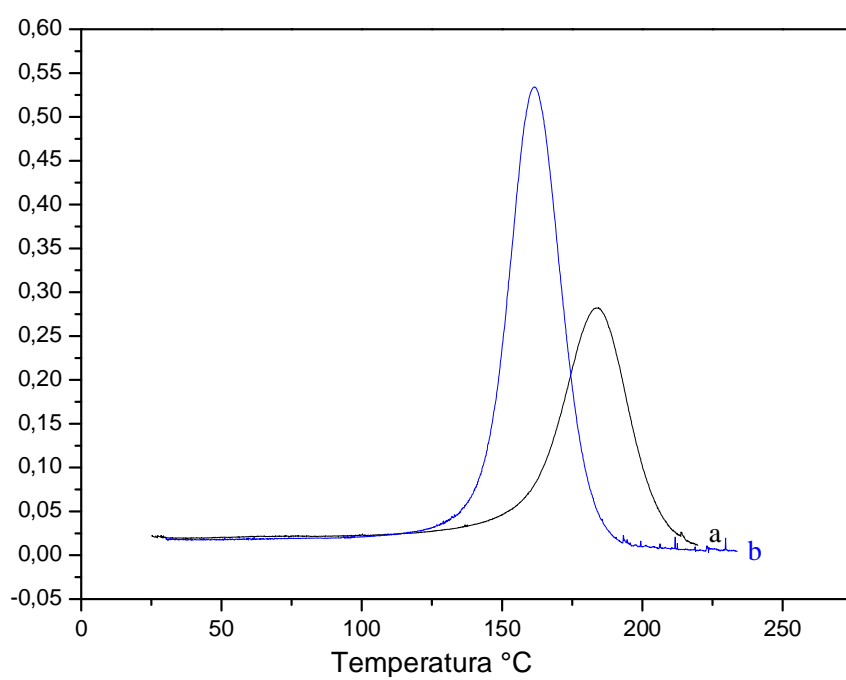


Fig.5.52 Tanδ verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) polimero 2% Imidazolo 10°C/min.

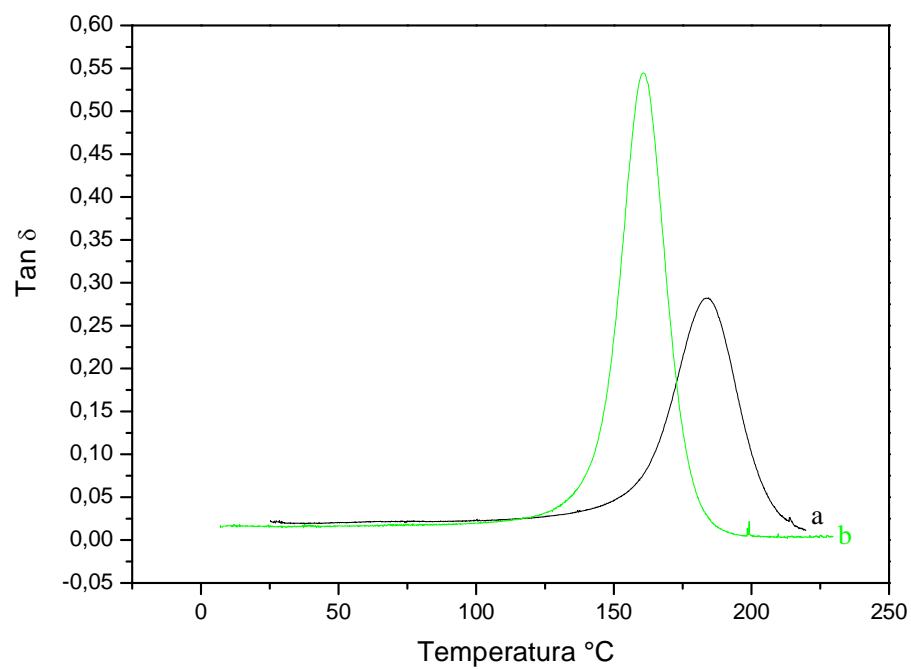


Fig.5.53 Tanδ verso temperatura a) polimero 2% Imidazolo 2°C/min; b) polimero 4% Imidazolo 2°C/min.

L'andamento dei valori di T_g ottenuti dalle curve di $\tan\delta$ sono concordi con quelli ottenuti dalle altre analisi.

A parità di concentrazione di Imidazolo (Fig.5.50 e 5.51) non variano significativamente i valori di T_g , mentre c'è un decremento se si confrontano campioni con la stessa composizione ma che differiscono per cura cinetica e concentrazione di Imidazolo. Il diminuire dell'intensità dei picchi indica un aumento della rigidità del materiale (Fig.5.52 e 5.53).

5.3.2 Sintesi nanocompositi a diversa percentuale di silice

La metodologia di sintesi proposta ha consentito di preparare nanocompositi a percentuale variabile di silice, le cui composizioni sono riportate in tabella 5.4.

Tab. 5.4 Composizioni dei polimeri e dei nanocompositi.

nanocomposito	% SiO_2	% Imidazolo
pol2i	0	2
5s2i	5	2
10s2i	10	2
20s2i	20	2
30s2i	30	2
pol4i	0	4
5s4i	5	4
10s4i	10	4
20s4i	20	4

In Fig.5.54 sono riportati gli spettri FT-IR di tutti i campioni al 2% di Imidazolo. La banda a 1100cm^{-1} indica la presenza della silice. Dagli spettri si nota che all'aumentare della concentrazione di nanoparticelle, aumenta il segnale della silice, e che l'aumento della fase inorganica non interferisce con il processo di cura.

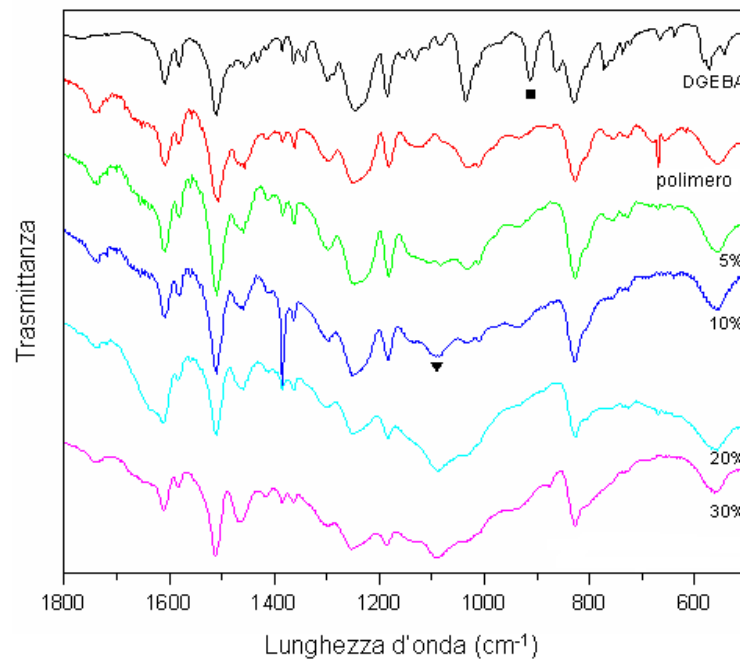


Fig.5.54 ■) stretching C-O-C epossido; ▼) stretching Si-O-Si silice.

In figura 5.55 sono riportate le curve termogravimetriche dei campioni al 2% di Imidazolo, che presentano una doppia perdita tipica per questi sistemi. Dall'analisi di tali termogrammi è possibile risalire alla percentuale di fase inorganica presente nei camopioni.

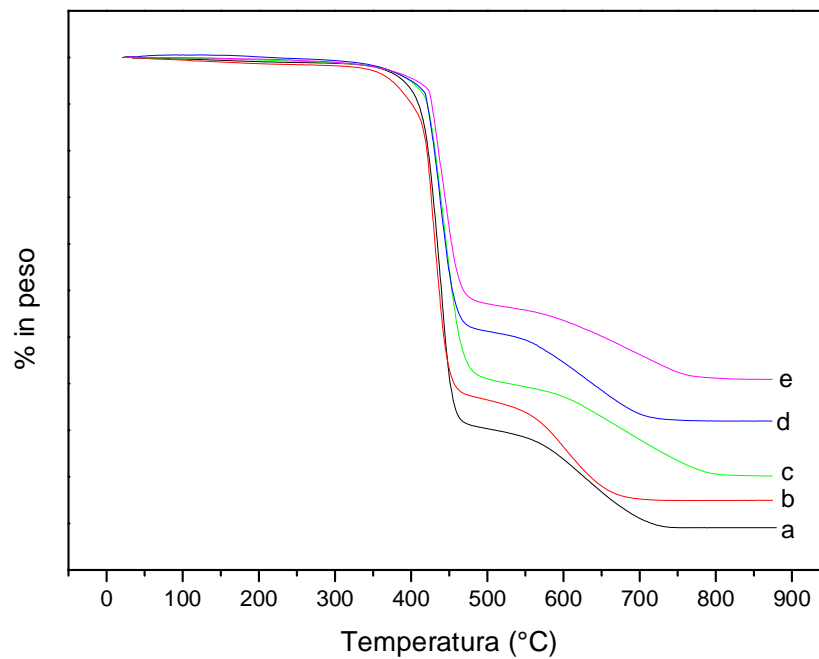


Fig.5.55 Curve TG dei campioni a) pol2i; b) 5s2i; c) 10s2i; d) 20s2i; e) 30s2i.

Nei campioni al 4% di Imidazolo e basso contenuto di silice, è presente un residuo carbonioso stabile fino agli 850°C (Fig.5.56). Nei campioni a contenuto di silice maggiore, diminuendo la concentrazione di Imidazolo, si ha decomposizione completa.

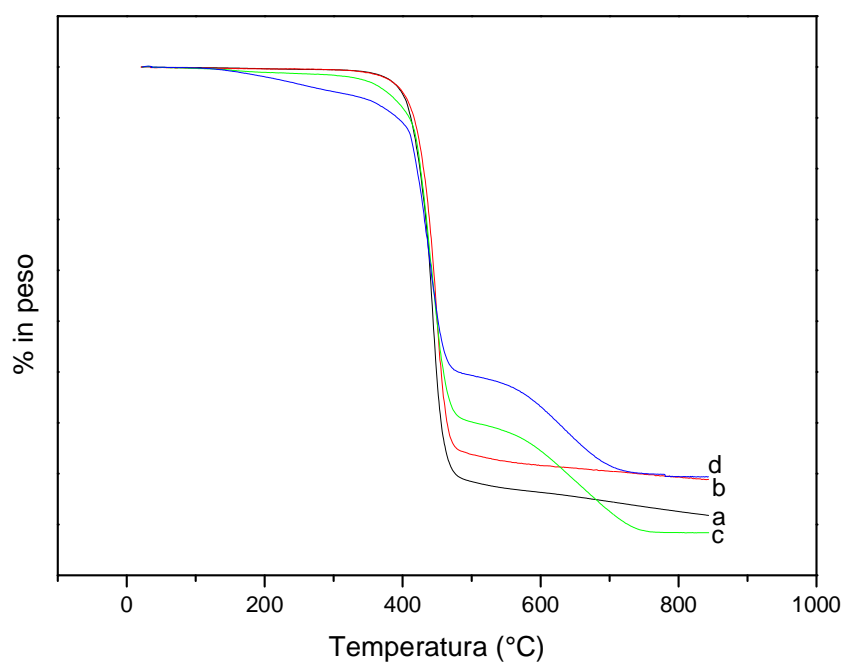


Fig.5.56 Curve TG dei campioni a) pol4i; b) 5s4i; c) 10s4i; d) 20s4i.

Le immagini SEM evidenziano una buona ed omogenea dispersione delle particelle nella matrice epossidica per tutti i nanocompositi al 2% di Imidazolo. Risultati simili sono stati ottenuti per i campioni al 4% di Imidazolo.

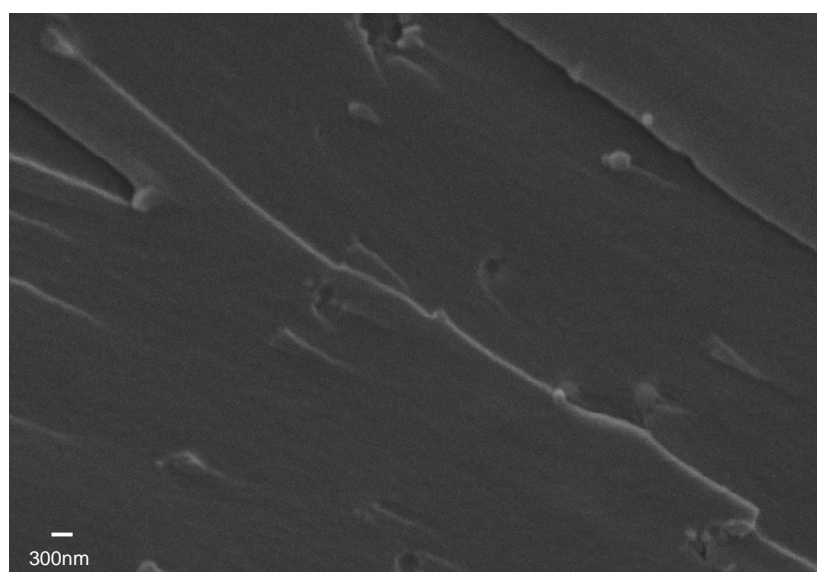


Fig.5.57 Micrografia del 5s2i curato a 2°C/min

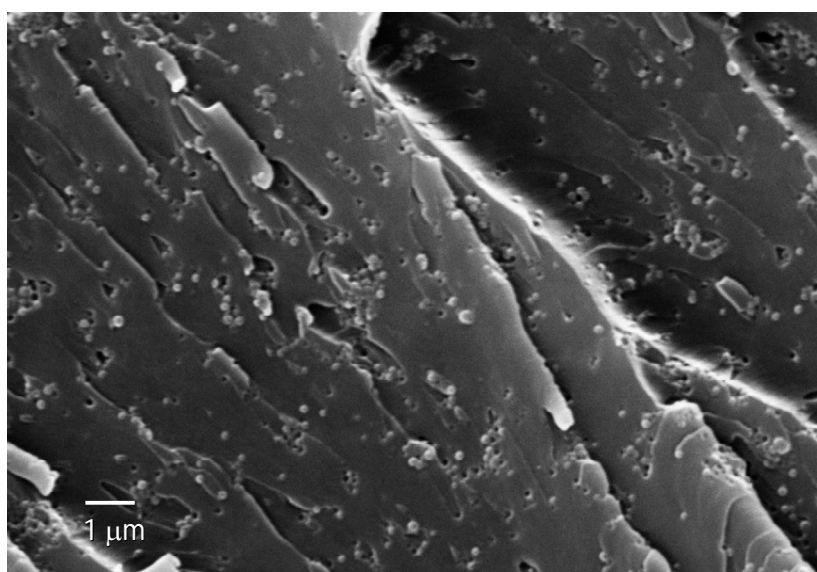


Fig.5.58 Micrografia del 10s2i curato a 2°C/min

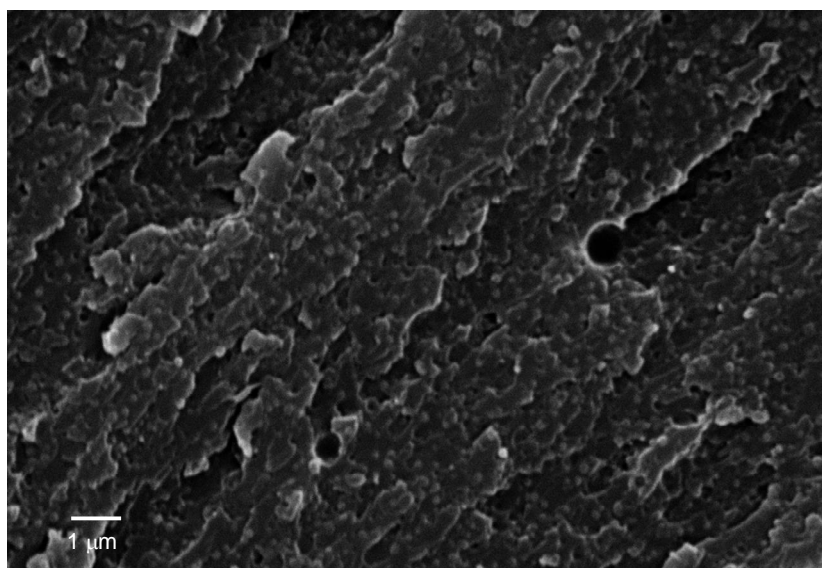


Fig.5.59 Micrografia del 20s2i curato a 2°C/min

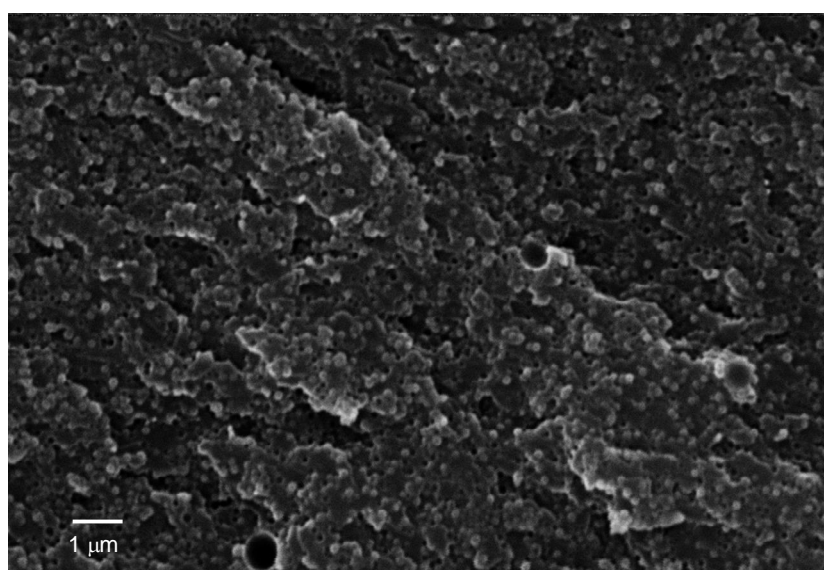


Fig.5.60 Micrografia del 30s2i curato a 2°C/min

In particolare, dall'osservazione della superficie di frattura, si può affermare che all'aumentare del contenuto di silice i campioni mostrano una maggiore resistenza alla frattura, confermando l'esistenza di una buona interazione tra le fasi.

Tutti i campioni sono stati sottoposti ai diversi trattamenti di cura a 2, 5, 10 e 20°C/min. Le curve DTA di tutti i campioni presentano i due picchi esotermici, di cui quello a temperatura maggiore attribuito alla polimerizzazione del DGEBA. I valori delle temperature dei secondi picchi esotermici sono riportate in tabella 5.5.

Tab.5.5 Valori di T_p

Campione	T_p (°C) 2°C/min	T_p (°C) 5°C/min	T_p (°C) 10°C/min	T_p (°C) 20°C/min
Pol2i	104	117	129	148
Pol4i	97	112	121	133
5s2i	105	120	132	151
5s4i	98.3	112.8	123	133
10s2i	109	124.5	139	154
10s4i	98	113.3	122.8	135
20s2i	110.8	126.4	138	151.3
20s4i	107.5	122.5	133	143
30s2i	115.6	130.6	144.6	160.9

Aumentando la concentrazione di Imidazolo, a parità di composizione, la polimerizzazione avviene a temperature più basse. La presenza della fase silicatica interferisce col processo di polimerizzazione. I valori delle temperature di picco esotermico aumentano per i campioni a contenuto di silice crescente.

Tutti i campioni sono sottoposti ad un secondo trattamento termico in analisi termica ad una velocità di riscaldamento pari a 10°C/min. In tutti i campioni, l'assenza di picchi esotermici conferma che la cura è completa già dopo il primo trattamento. Dal punto di flesso dalle curve ottenute dai secondi termogrammi è possibile calcolare la temperatura di transizione vetrosa (DDTA curve), i cui valori sono riportati in tabella 5.6.

Tab.5.6 Valori di T_g

Campione	T_g (°C)	T_g (°C)	T_g (°C)	T_g (°C)
	2°C/min	5°C/min	10°C/min	20°C/min
Pol2i	173.25	167	154	130.75
Pol4i	148	145	143	131
5s2i	160	153	136	114
5s4i	144	146	143	134.5
10s2i	153	148	132	110
10s4i	132.71	138.71	138.25	133.42
20s2i	133.2	130.2	122	110
20s4i	85	67	59	54
30s2i	128.63	120.75	111	101.13

Come si evince dai valori riportati in tabella 5.6, i valori delle T_g dipendono dal trattamento di cura. I valori delle T_g nei campioni al 2% di Imidazolo, variano drasticamente in funzione della cinetica di cura. La differenza dei valori di T_g si riduce all'aumentare del contenuto di nanoparticelle e all'aumentare del contenuto di Imidazolo.

Conclusioni

Ibridi e nanocompositi pHEMA/SiO₂

Il processo sol-gel *in situ* si è dimostrato essere particolarmente adatto per la preparazione di nanocompositi ibridi bioattivi.

Tutti i sistemi poli 2-idrossietilmetacrilato/silice (pHEMA/SiO₂), mostrano una migliore stabilità termica rispetto al pHEMA, in particolare gli ibridi preparati utilizzando come alcossidi precursori il 3-Amminopropiltrietossisilano e il Tetraetossisilano (serie AT), presentano la stabilità termica più elevata. Nel nanocomposito preparando utilizzando solo il Tetraetossisilano (T03), le interazioni tra le due fasi sono deboli ed imputabili a legami a ponte idrogeno, mentre negli ibridi tra le due fasi si creano interazioni forti del tipo legami covalenti.

Alla luce di queste considerazioni, è stato possibile anche giustificare perché il nanocomposito presenta un macroscopico smescolamento di fase mentre negli ibridi ciò non avviene.

Il nanocomposito T03 presenta uno swelling maggiore rispetto al pHEMA.

Gli ibridi AT01 e AT02 presentano proprietà di swelling minori rispetto quelle del pHEMA, mentre quello al 30% in peso di SiO₂ (AT03) è l'unico caratterizzato da un valore di swelling pari a quello del pHEMA. Solo l'AT03 raggiunge un aumento delle proprietà di swelling, attribuite all'alta idrofilicità indotta dalla silice.

Lo swelling è una funzione decrescente della densità di reticolazione e della costrizione topologica e una funzione crescente del tenore di silice. Dal peso differente che i suddetti fattori hanno nei diversi campioni consegue il valore finale del rapporto di swelling.

Tutti i sistemi pHEMA/SiO₂ risultano bioattivi.

Nanoparticelle funzionalizzate per applicazioni biomediche

Il processo sol-gel ha consentito di realizzare nanoparticelle biocompatibili di gel di silice fluorescenti, rivestite con molecole di PEG 5000.

In particolare, l'utilizzo del 3-Amminopropiltrietossisilano (APTS), tra i precursori della fase silicatica, ha permesso di legare chimicamente molecole di Rodamina B Isotiocianato alle particelle, rendendole fluorescenti, sfruttando la reazione di addizione tra il gruppo amminico ed il gruppo isotiocianato.

La presenza del Polietilenglicole (PEG) come rivestimento, ha permesso di evitare fenomeni di aggregazione e quindi di ottenere particelle sferiche e ben distinte, di dimensioni comprese tra 100 e 200nm.

Preliminari prove di internalizzazione in cellule hanno evidenziato una buona biocompatibilità delle nanoparticelle.

Nanocompositi a matrice epossidica

La metodologia di sintesi proposta ha consentito di ottenere nanocompositi costituiti da nanoparticelle di silice ed una matrice epossidica, ottenuta dalla polimerizzazione del monomero Diglicidil-etere del Bisfenolo A (DGEBA), in cui la fase inorganica dispersa risulta uniformemente distribuita.

Sono stati ottenuti nanocompositi a diverso contenuto di SiO_2 , in particolare dal 5% al 30% in peso e diversa percentuale di Imidazolo (2% e 4%).

Dall'analisi degli spettri FT-IR è possibile affermare che indipendentemente dalla cinetica di cura, tutti i campioni risultano completamente polimerizzati. L'aumento della concentrazione di Imidazolo diminuisce il valore di temperatura a cui avviene la polimerizzazione.

La presenza di silice sembra avere solo un effetto indiretto sulla cinetica di cura della matrice epossidica. In particolare, non si osservano variazioni tra i valori dell'energia di attivazione dei polimeri ed i relativi nanocompositi al 5% di SiO_2 , mentre sono stati osservati variazioni di tali valori in funzione del contenuto di Imidazolo.

L'aggiunta di nanoparticelle di silice tende a far aumentare il modulo elastico e di conseguenza la rigidità del materiale.

Per i sistemi ottenuti sono stati registrati valori molto alti di T_g , fino a 175°C . La temperatura di transizione vetrosa risulta influenzata dalla cinetica di cura e dalla concentrazione di Imidazolo.

A parità di composizione, nei campioni al 2% di Imidazolo le variazioni dei valori di T_g sono di oltre 40°C .

La differenza dei valori di T_g si riduce all'aumentare del contenuto di nanoparticelle e all'aumentare del contenuto di Imidazolo.

Tali risultati sono stati giustificati attribuendoli ad un aumento della concentrazione del volume libero e all'interconnessione tra la fase organica e quella inorganica indotta dai differenti trattamenti di cura.

Inoltre, all'aumentare del contenuto di silice i campioni mostrano una maggiore resistenza alla frattura, confermando l'esistenza di una buona interazione tra le fasi.

La metodologia proposta permette di modulare facilmente sia la struttura che le forze interfacciali dei nano compositi.

Bibliografia

1. M. Terrines, *Int. Mater. Rev.* **2004**, 49, 325;
2. B. Pukansky, *Eur. Polym. J.* **2005**, 41, 645;
3. A. Chevreau, B. Phillips, B. G. Higgins, S. H. Risbud, *J. Mater. Chem.* **1996**, 6, 1643;
4. N. Herron, Y. Wang, H. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1322;
5. U. Kreibig, M. Vollmer, *Optical Properties of Metal Clusters*, Springer, Berlin, **1995**;
6. B. L. Frankamp, A. K. Boal, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 15146;
7. T. Hirai, M. Miyamoto, I. Komosawa, *J. Mater. Chem.*, **1999**, 9, 1217;
8. S. Deki, K. Sayo, Fujita, A. Yamada, S. Hayashi, *J. Mater. Chem.*, **1999**, 9, 943;
9. B. Ellis, *Chemistry and technology of epoxy resins*, New York, NY: Blackie Academic & Professional, **1993**;
10. J. D. Wright N. Sommerdijk, *Sol-Gel Materials: Their Chemistry and Biological Properties*, Taylor & Francis Group, London, **2000**;
11. U. Schubert, N. Husing, A. Lorenz, *Hybrid Inorganic-Organic Materials by Sol-Gel Processing of Organofunctional Material Alkoxides*, *Chem. Mater.*, **1995**, 7, 2010-2027;
12. C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, Academic Press, London, **1990**;
13. K. G. Sarp, *Inorganic/organic hybrid materials*, *Adv. Mater.*, **1998**, 10, 1243-1248;
14. C. Sanchez, F. Ribot, B. Lebeau, *Molecular design of hybrid organic/inorganic nanocomposites synthesized via sol-gel chemistry*, *J. Mater. Chem.*, **1999**, 9, 35-44;
15. D. Y. Godovsky, *Device applications of polymer-nanocomposites*, *Adv. Polym. Sci.*, **2000**, 153, 163-205;
16. J. Wen, G. L. Wilkes, Garth L. *Organic/Inorganic Hybrid Network Materials by the sol-gel Approach*, *Chem. Mater.*, **1996**, 8, 1667-1681;
17. "Glass and Glass Ceramics from Gels", *Proceeding of the First Workshop on Glass and Glass-Ceramics from Gels*, Ed. V. Gottardi, *J. Non-Cryst. Solids*, vol. 48, **1982**;

18. "Advanced Materials from Gels", Proceeding of the Sixth Workshop on Glass and Glass-Ceramics from Gels, *Ed. L. Esquivias, J. Non-Cryst. Solids*, vol. 147&148, **1992**;
19. W. Stöber, A. Fink, "Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range", *J. of Colloid and Interface Science*, **1968**, 26, 62-69;
20. G. H. Bogush, M. A. Tracy and C. F. Zukosky, "Preparation of Monodisperse Silica Particles: Control of Size and Mass Fraction", *J. Non-Crystalline Solids*, **1988**, 104, 95-106;
21. II International Consensus Conference on Biomaterials" *Chester, Gran Bretagna*, **1991**;
22. E. D. Boland et al., *J. Macromol. Sci.*, **2001**, 38, 1231;
23. W. J. Li, *J. Biomed. Mater Res*, **2002**, 60, 613;
24. T. Kokubo, "Novel bioactive materials derived from glasses", *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vid.* (Proc. XVI Int. Cong. Glass, Madrid, Vol.1), **1992**, 31-C1, 119-137;
25. L. L. Hench, "Bioceramics: from concept to clinic", *J. Am. Ceram. Soc.*, **1991**, 74 (7),1487-510;
26. W.Cao, L. L. Hench, "Bioactive Materials", *Ceramics International*, **1996**, 22, 493-507;
27. L.L. Hench, "Sol-Gel Materials for Bioceramics Applications", *Current Opinion Solid State Material Science*, **1997**, 2, 604-606;
28. L.L. Hench "The beginning", *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*, *CRC Press Boca Raton Ann Arbor, Boston*, vol. I, 7-24;
29. L.L. Hench, J. K. West, "Biological Application of Bioactive Glasses", *Life Chemistry Reports*, **1996**, 13,187-241;
30. Q. Chen, F. Miyaji, T. Kokubo and T. Nakamura, *Biomaterials*, **1999**, 20, 1127-1132;
31. L. Ren, K. Tsuru, S. Hayakawa, A. Osaka, *Biomaterials*, **2002**, 23, 4765-4773;
32. Y. Zhang and J. Zhang, *J.Coll.Interf.Sci.*, 2005, 283, 352-357;
33. R. Ugo, "Analisi chimica strumentale L'Editrice scientifica", *L.G.Guadagni Milano*, Cap. 11, 1972;
34. M. I. Pope and M. D. Judd, "Differential Thermal Analysis", *Heyden, London*, 1977;
35. M. E. Brown, "Introduction to Thermal Analysis", *Chapman and Hall, London & New York*, 1988;
36. W. W. Wendlandt, "Thermal Analysis", *Third Edition Chemical Analysis*, Vol. 19, *John Wiley and Sons, New York*, 1986;

37. A. R. West, "Solid State Chemistry and its Applications", John Wiley & Sons, New York, Cap. 3 e 5, 1985;
38. A. Roulin-Moloney, "Fractography and failure mechanism of polymers and composites", London Elsevier Applied Sciences Publishers, Cap 10, 1989;
39. M. M. Woolfson, "An Introduction to X-ray Crystallography", Cambridge University Press, 1970;
40. R. Zanetti, G. Celotti, "Elementi di strutturistica chimica diffrattometrica", Piccin Editore Padova, Cap. V, X, XI;
41. P. Scardi, "A new whole powder pattern approach", Cap. 24 in X-ray Powder Diffraction Analysis of Real Structure of Matter, eds. H. J. Bunge, J. Fiala. R. L. Snyder (IUCR series, Oxford Univ. Press, 1999), 570-596;
42. O. Wichterle, P. Bartl, M. Rosenberg, *Nature (London, United Kingdom)*, **1960**, 186 (4723), 494-495;
43. N. A. Peppas, *Editor Hydrogels in medicine and pharmacy*, Vol I and II, CRC Press: Boca Raton, FL., **1987**;
44. P. A. Netti, J. C. Shelton, P. A. Revell, C. Pirie, S. Smith, L. Ambrosio, L. Nicolais, W. Bonfield, *Biomaterials*, **1993**, 14(14), 1098-104;
45. F. Branda, A. Costantini, G. Laudisio, A. Buri, L. Ambrosio, *Journal of Materials Science*, **1999**, 34(6), 1319-1322;
46. F. Branda, A. Costantini, G. Luciani, L. Ambrosio, *Journal of biomedical materials research*, **2001**, 57(1), 79-83;
47. A. Costantini, G. Luciani, B. Silvestri, F. Tescione, F. Branda, From nanocomposite to blend hybrid pHEMA/SiO₂ hydrogels: the effect of chemical coupling on thermal stability, swelling and bioactivity, *Solid State Phenomena*, **2009**; 151:118-122;
48. G. Luciani, A. Costantini, B. Silvestri, F. Tescione, F. Branda, A. Pezzella, Synthesis, Structure and Bioactivity of pHEMA/SiO₂ hybrids derived through in-situ sol-gel process, *Journal of Sol-gel Science and Technology*, **2008**;
49. B. Silvestri, G. Luciani, A. Costantini, F. Tescione, F. Branda, A. Pezzella, In-situ Sol-Gel Synthesis and Characterization of Bioactive pHEMA/SiO₂ Blend Hybrids, *Journal of Biomedical Materials Research: Part B*, **2008**;
50. Agrawal CM. Reconstructing the human body using biomaterials. *JOM-J Min Met Mat S* **1998**,50:31-35;
51. S. E. Dunn, A. Brindley, S.S. Davis, M. A. Davies, L. Illum, Polystyrene-poly(ethylene glycol) (PS-PEG2000) particles as models systems for site specific

- drug delivery. 2. The effect of PEG surface density on the in vitro cell interaction and in vivo biodistribution. *Pharm Res*, **1994**, 11, 1016-1022;
52. F. K. Beduaddo, L. Huang, Interaction of PEG-phospholipid conjugates with phospholipids: Implications in liposomal drug delivery. *Adv drug delivery rev* **1995**, 16, 235-247;
 53. T. L. Kuhl, D. E. Leckband, D. D. Lasic, J. N. Israelachvili, Modulation of interaction forces between bilayers exposing short-chained ethylene oxide headgroups, *Biophys J*, **1994**, 66, 1479-1488;
 54. R. F. Service, Designers tissues take hold, *Science*, **1995**, 270, 230-232;
 55. B. D. Rathner, New ideas in biomaterials science, a path to engineering biomaterial. *J Biomed Mater Res*, **1993**, 27, 837-850;
 56. N. A. Alcantar, E. S. Aydil, Israelachvili JN. Polyethylene glycol-coated biocompatible surfaces, *J Biomed Mater Res*, **2000**, 51, 343-351;
 57. S. Nagaoka, A. Nakao, Clinical application of antithrombogenic hydrogel with long poly(ethylene oxide) chains, *Biomaterials*, **1990**, 11, 119-121;
 58. M. Harris, Poly(ethylene glycol) chemistry: biotechnical and biomedical applications, *New York: Plenum Press*, **1992**;
 59. P. Kingshott, H. J. Griessar, Surfaces that resist bioadhesion, *Curr Opin Solid St M*, **1999**, 4, 403-412;
 60. B. Ellis, Chemistry and technology of epoxy resins, *New York, NY:Blackie Academic & Professional*; **1993**;
 61. Hybrid Materials – Synthesis, Characterization and Applications, G. Kickelbick ed., WILEY – VCH verlagsg GmbH & Co. KGaA, **2007**;
 62. C. Chen, R. S. Justice, D. W. Schaefer, J. W. Baur, Highly dispersed nanosilica epoxy resins with enhanced mechanical properties, *Polymer*, **2008**, 49, 3805-3815;
 63. L. Matejka, O. Dukh, J. Kolarik, Reinforcement of crosslinked rubbery epoxies by in situ formed silica, *Polymer*, **2000**, 41, 1449-1459;
 64. S. Nagendiran, S. Premkumar, M. Alagar, Mechanical and morphological properties of organic-inorganic, hybrid, clay-filled and cyanate ester-siloxane toughened epoxy nanocomposites, *J. Appl. Pol. Sci.*, **2007**, 106, 1263-1273;
 65. H. Sugimoto, E. Nakanishi, K. Daimatsu, R. Takatsu, T. Yasumara, K. Inomata, Preparation and properties of urethane acrylate-epoxy interpenetrating polymer networks containing silica nanoparticles, *Polymer Bulletin*, **2006**, 57, 975-982;

66. J. M. Yang, C. H. Shih, C. N. Chang, F. H. Lin, J. M. Jiang, Y. J. Hsu, W. Y. Su, L. C. See, Preparation of epoxy-SiO₂ Hybrid sol-gel material for bone cement, *Journal of Biomedical Materials Research, Part A*, **2003**, 64, 138-146;
67. S. R. Lu, H. L. Zhang, C. X. Zhao, X. Y. Wang, Preparation and characterization of epoxy-silica hybrid materials by sol-gel process, *Journal of materials science*, **2005**, 40, 1079-1085;
68. G. Ragosta, M. Abbate, P. Musto, G. Scarinzi, L. Mascia, Epoxy silica particulate nanocomposites: chemical interaction, reinforcement and fracture toughness, *Polymer*, **2005**, 46, 10506-10516;
69. M. Preghenella, A. Pegoretti, C. Migliaresi, Thermo-mechanical characterization of fumed silica-epoxy nanocomposites, *Polymer*, **2005**, 46, 12065-12072;
70. M. Ochi, R. Takahashi, A. Terauchi, Phase structure and mechanical and adhesion properties of epoxy/silica hybrids; *Polymer*, **2001**, 42, 5151-5158;
71. M. Sangermano, G. Malucelli, E. Amerio, A. Priola, E. Billi, G. Rizza, Photopolymerization of epoxy coatings containing silica nanoparticles, *Progress in Organic Coatings*, **2005**, 54, 134-138;
72. W. H. Weng, H. Chen, S. P. Tsai, J. C. Wu, Thermal property of epoxy/SiO₂ Hybrid material synthesized by the sol-gel process, *Journal of Applied Polymer Science*, **2004**, 91, 532-537;
73. M. R. Gizdavic-Nikolaidis, N. R. Edmonds, C. J. Bolt, A. J. Easteal, Structure and properties of GPTMS/DETA and GPTMS/EDA hybrid polymers, *Current Applied Physics*, **2008**, 8, 300-303;
74. M. R. Gizdavic-Nikolaidis, Z. D. Zujovic, N. R. Edmonds, C. J. Bolt, A. J. Easteal, Spectroscopic characterization of GPTMS/DETA and GPTMS/EDA hybrid polymers, *J. Non-Crystalline Solid*, **2007**, 353, 1598-1605
75. K. Ivanova, R. A. Pethrick, S. Affrosman, *J. Applied Polymer Science*, **2001**, 82, 3468-3476;
76. E. Amerio, M. Sangermano, G. Malucelli, A. Priola, B. Voit, Preparation and characterization of hybrid nanocomposite coatings by photopolymerization and sol-gel process, *Polymer*, **2005**, 46, 1241-11246;
77. S. Kang, S. I. Hong, C. R. Choe, M. Park, S. Rim, J. Kim, Preparation and characterization of epoxy composites filled with functionalized nanosilica particles obtained via sol-gel process; *Polymer*, **2001**, 42, 879-887;
78. H.E.Kissinger, *Anal.Chem.*, **1957**, 29, 1702;
79. T.Ozawa, *J.Thermal.Anal.Calorim.*, **1970**, 2, 301;

80. S. K. Ooi, W. D. Cook, G. P. Simon, C. H. Such, DSC studies of the curing mechanisms and kinetics of DGEBA using imidazole curing agents, *Polymer*, **2000**, 41, 3639-3649;
81. S. R. Lu, ZH. L. Zhang, C. X. Zhao, X. Y. Wang, Studies on the properties of a new hybrid materials containg chain-extended urea and SiO₂-TiO₂ particles, *Polymer*, **2005**, 46, 40484-10492;
82. M. Ghaemy, S. M. Nasab, M. Barghamadi, Preparation and nonisothermal cure kinetics of GBEBA-nanosilica particles composites, *Polymer Composites*, **2008**, 29, 165-172;

INDICE

Introduzione	1
---------------------	----------

Capitolo 1

Nanocompositi

1.1 Introduzione	4
1.2 Ruolo della distribuzione e dimensione delle particelle	5
1.3 Preparazione di nanocompositi polimerici	10
1.3.1 Realizzazione dei nano compositi	11
1.4 Resine termoindurenti	12
1.4.1 Resine termoindurenti: proprietà chimico-fisiche, tecnologiche e relativi settori di applicazione	14
1.4.2. Resine epossidiche	16
1.4.3 Proprietà chimiche	17
1.4.4 Reazioni di cura e agenti di reticolazione	17
1.4.5 I meccanismi della reazione di cura	18
1.4.6 Proprietà fisiche delle resine curate	23

Capitolo 2

Ibridi e Nanocompositi

2.1 Origini naturali	25
2.2 Materiali ibridi e nano compositi	25
2.3 Funzione dell'interfaccia	29
2.4 Strategie di sintesi	30
2.5 Processo sol-gel	31
2.5.1 Trasformazioni chimiche nel processo sol-gel	33
2.6 Materiali ibridi derivanti dalla combinazione del processo sol-gel e polimeri organici	37
2.7 Formazione di polimeri organici in presenza di materiali	

inorganici preformati	38
2.8 Materiali ibridi ottenuti attraverso simultanea formazione di entrambe le componenti	38

Capitolo 3

Sistemi ibridi per applicazioni biomediche

3.1 Biomateriali	40
3.2 Interazioni materiale-tessuto	44
3.3 Ceramici bioattivi	46
3.4 Polimeri in medicina	53
3.5 Idrogeli	55
3.6 Nanocompositi e ibridi organo/inorganici bioattivi	59
3.7 Nanoparticelle funzionalizzate come vettori biologici	61

Capitolo 4

Tecniche Sperimentali

4.1 Spettroscopia Infrarossa	63
4.2 Analisi Termica Differenziale	65
4.3 Termogravimetria	72
4.4 Microscopia Elettronica a Scansione e Spettroscopia a Dispersione di Energia (SEM-EDS)	75
4.5 Diffrazione dei Raggi X	78
4.6 Analisi Dinamico Meccanica (DMA)	81
4.7 Risonanza Magnetica Nucleare	85
4.8 Dynamic Light Scattering	91

Capitolo 5

Risultati e discussione

5.1 Nanocompositi ed Ibridi pHEMA/SiO ₂ mediante processo	
--	--

sol-gel <i>in-situ</i>	95
5.1.1 Preparazione del composito pHEMA/SiO ₂ al 30%	96
5.1.2 Preparazione di ibridi pHEMA/SiO ₂ a contenuto variabile di silice	101
5.1.3 Confronto dei campioni T03 e AT03	111
5.2 Nanoparticelle di SiO ₂ funzionalizzate per applicazioni biomediche	117
5.2.1 Sintesi di nanoparticelle SiO ₂ /PEG	118
5.3 Nanocompositi resina epossidica/SiO ₂ mediante sintesi sol-gel <i>extra-situ</i>	126
5.3.1 Sintesi di nanocompositi a matrice epossidica	126
5.3.2 Sintesi nanocompositi a diversa percentuale di silice	143
 Conclusioni	 150
 Bibliografia	 154